Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.G. Mertens

LUNGENFUNKTION BEI MYASTHENIA GRAVIS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

R o s e B ü r c k n e r

aus S t e i b i s

Würzburg, den 25.7.1980

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.G. Mertens

LUNGENFUNKTION BEI MYASTHENIA GRAVIS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

R o s e B ü r c k n e r

aus S t e i b i s

Würzburg, den 25.7.1980

Referent:	Professor Dr.med. H.G. Mertens
Korreferent:	Professor Dr.med. K. Ricker
Dekan:	Professor Dr.med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0128

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG - Ein Überblick über die Myasthenia gravis	1
1.1	Definition	1
1.2	Alter, Geschlechtsverteilung und Vorkommen	1
1.3	Pathogenese, Pathophysiologie	1
1.4	Therapie	2
1.5	Klinik	4
2.	METHODE	7
2.1	Untersuchungskollektive	7
2.1.1	Patienten mit Myasthenia gravis	7
2.1.2	Vergleichskollektive	8
2.2	Lungenfunktionsprüfung	9
2.2.1	Apparatur	9
2.2.2	Technik der Atemfunktionsprüfung	9
2.2.3	Untersuchungsaufbau	10
2.3	Die Pharmakologischen Tests	10
2.3.1	Tensilon-Test	10
2.3.1.1	Chemie, Pharmakologie von Edrophoniumchlorid	10
2.3.1.2	Tensilon-Test bei Myasthenia gravis	12
2.3.2	Curare-Test	13
2.3.2.1	Chemie, Pharmakologie von Curare	13
2.3.2.2	Curare-Test bei Myasthenia gravis	14
2.4	Mathematische Auswertung	16

		Seite
3.	ERGEBNISSE	17
3.1	Ruhewerte	17
3.1.1	Ruhewerte der forcierten Vitalkapazität	17
3.1.2	Ruhewerte des Peak Flow	18
3.2	Tensilon-Test ohne vorherige Cholinesterase hemmende Medikation	19
3.2.1	Veränderungen der forcierten Vitalkapazität	19
3.2.2	Veränderungen des Peak Flow	20
3.3	Ein Vergleich: Tensilon-Test unter Mestinon-Therapie und nach Absetzen der Cholinesterase hemmenden Medikation	21
3.4	Curare-Test	22
3.4.1	Veränderungen der forcierten Vitalkapazität	23
3.4.2	Veränderungen des Peak Flow	24
4.	DISKUSSION	37
4.1	Allgemeines zur Physiologie und Pathophysiologie der Lungenventilation	37
4.2	Ventilationsstörung bei Myasthenie - Atemkrisen	38
4.3	Diskussion der Methode	39
4.4	Diskussion der Ergebnisse	40
5.	ZUSAMMENFASSUNG	47
6.	LITERATURVERZEICHNIS	49

1. EINLEITUNG

Ein Überblick über die Myasthenia gravis

1.1 Definition

Die Myasthenia gravis ist eine chronische Erkankung der neuromuskulären Synapse. Klinisch findet sich eine belastungsabhängige Schwäche der betroffenen Muskeln.

1.2 Alter, Geschlechtsverteilung und Vorkommen

Die Myasthenie kann in jedem Lebensalter beginnen. Der Manifestationsgipfel liegt bei Frauen in der 2. und 3. Lebensdekade, bei Männern zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr. Das weibliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig betroffen wie das männliche (ERBSLÖH, 1974). In der Regel tritt die Myasthenie sporadisch auf. Von 1 Million Einwohner erkranken 25 bis 100 Personen an einer Myasthenie.

1.3 Pathogenese, Pathophysiologie

Eine Autoimmungenese der Myasthenie wurde bereits ab 1960 (SIMPSON) diskutiert und gilt heute als gesichert. 1973 gelang es PATRICK und LINDSTROM mit gereinigtem Rezeptorprotein vom elektrischen Aal bei verschiedenen Tieren eine experimentelle, allergische Myasthenia gravis zu erzeugen. Mit Hilfe von markiertem Alpha-Bungarotoxin, das sich spezifisch an Acetylcholinrezeptoren bindet, konnten FAMBROUGH et al. (1973) zeigen, daß bei Patienten mit Myasthenia gravis die Anzahl der Acetylcholinrezeptoren um 70% bis 90% vermindert ist. 1974 konnten zum erstenmal Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren nachgewiesen werden. (ALMON et al.). Mit verfeinerten Methoden wurden bei etwa 90% aller Myastheniepatienten Antikörper gegen Acetylcholinbindungsstellen gefunden (APPEL et al., 1975; LINDSTROM et al., 1976).

Acetylcholin vermittelt als Transmittersubstanz die Impulsübertragung an der neuromuskulären Synapse. Beim Eintreffen eines Nervenimpulses wird es in größeren Mengen aus den Vesikeln der Nervenendigung in den

synaptischen Spalt entleert. Das freigesetzte Acetylcholin reagiert mit spezifischen, cholinergen Rezeptoren an der postsynaptischen Membran. Dabei kommt es zu einer erhöhten Permeabilität für Kationen (Natrium, Kalium und Calzium). Der daraufhin erfolgende Kationenfluß führt zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran, dem Endplattenpotential. Überschreitet die Depolarisation den Schwellenwert, wird ein fortgeleitetes Muskelaktionspotential ausgelöst. Die Muskelfaser kontrahiert sich.

Die oben angeführten Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren besetzen und zerstören diese Rezeptoren. Die Möglichkeit einer Interaktion zwischen Acetylcholin und den Rezeptoren ist damit vermindert. Es resultiert ein niedrigeres Endplattenpotential. Dieses bleibt an einigen Muskelfasern unterschwellig und triggert kein Muskelaktionspotential. Wenn nicht alle Muskelfasern auf einen Nervenimpuls antworten, ist die Kraft des gesamten Muskels vermindert (DRACHMAN, Part II, 1978). Die Titer der Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren korrelieren nur teilweise mit der Schwere und der Dauer der klinischen Symptome und den therapeutischen Maßnahmen.

Auffallend häufig kommen bei der Myasthenie Thymusveränderungen vor. Bei etwa 70% der Patienten wird eine Thymushyperplasie, bei 10 bis 40% ein Thymom gefunden. Besonderes Interesse wird in jüngster Zeit den Myoidzellen aus dem Thymusgewebe von Myasthenikern entgegengebracht. An der Oberfläche solcher kultivierter Myoidzellen konnten Acetylcholinrezeptoren nachgewiesen werden (KAO et al., 1977). Diese Acetylcholinrezeptoren könnten als Autoantigene bei der Immunpathogenese der Myasthenia gravis möglicherweise eine entscheidende Rolle spielen. Wie der Autoimmunprozeß ausgelöst wird, ist jedoch noch unbekannt.

1.4 Therapie

Bezüglich der Therapie stehen verschiedene, einander ergänzende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

1.4.1 Als kausale Therapie gelangen - entsprechend der Autoimmungenese - verschiedene immunsuppressive Behandlungsmaßnahmen zur Anwendung.

Die Thymektomie ist vor allem bei Verdacht auf ein Thymom zwingend indiziert. Da die Operationsmortalität in den letzten Jahren entscheidend gesenkt wurde, kann eine Indikation zur Thymektomie wesentlich weiter gefaßt werden. In Würzburg wird bereits bei okulärer Myasthenie eine Thymektomie empfohlen, wenn sich im Curare-Test Hinweise für eine Generalisation ergeben. Die Thymektomie sollte in einem frühen Krankheitsstadium erfolgen, ehe immunkompetente Zellen auch außerhalb des Thymus angesiedelt sind. Gute Ergebnisse sind bei jungen Patienten mit kurzem und schwerem Krankheitsverlauf zu erwarten. Die Besserung nach Thymektomie hält allerdings oft nur einige Jahre an (HERTEL et al., 1977).

Eine immunsuppressive Behandlung mit dem Zytostatikum Azathioprin (Imurek^{R}) ist in jedem Stadium der Myasthenie indiziert. Der Erfolg stellt sich erst allmählich - frühestens nach 1-3 Monaten - ein. Die Azathioprin-Therapie muß als Langzeittherapie durchgeführt werden. Wird das Mittel abgesetzt, ist nach 2-3 Monaten mit einem Rezidiv zu rechnen. Die Letalität in den ersten 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn konnte durch diese immunsuppressive Therapie auf nahezu 0% gesenkt werden (MERTENS und HERTEL, 1977).

Eine Behandlung mit Cortison ist bevorzugt bei Patienten mit schwerer Symptomatik angezeigt. Wegen der anfänglichen Verschlechterung mit der Gefahr einer lebensbedrohlichen Atemkrise muß die Cortison-Therapie auf einer Intensivstation durchgeführt werden. Sie ist wegen der Nebenwirkungen nur kurzfristig möglich und muß stets mit einer Imurek-Behandlung kombiniert werden.

In besonders schweren Fällen, bei denen andere Maßnahmen versagen, gelangen spezielle immunologische Therapiemethoden wie Plasmapherese oder Ductus-thoracius-Drainage zur Anwendung (HERTEL et al., 1978).

1.4.2 Zur symptomatischen Therapie werden Cholinesterasehemmstoffe eingesetzt. Sie erhöhen die Acetylcholinkonzentration an der postsynaptischen Membran und verbessern dadurch die gestörte neuromuskuläre Impulsübertragung. Nachdem Neostigmin (Prostigmin^{R}) und Ambeniumchlorid (Mytelase^{R}) wegen ihrer kurzen Wirkungsdauer in den Hintergrund getreten sind,werden

heute überwiegend Pyridostigmin-bromid (Mestinon^{R}) und Pyridostigmin-bromid retard (Mestinon retard^{R}) verordnet. In der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wird fast ausschließlich mit Mestinon retard^{R} behandelt. Eine individuelle Einstellung ist notwendig. Die Dosierung sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, um eine cholinerge Krise zu vermeiden. Durch die Kombination mit Azathioprin kann eine sonst notwendige, allmähliche Steigerung der Dosis vermieden werden (HERTEL et al., 1978).

1.5 Klinik

Die Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung am quergestreiften Muskel äußert sich klinisch in einer gesteigerten Ermüdbarkeit und Schwäche der Muskulatur, die sich besonders unter Belastung einstellt und sich in Ruhe wieder teilweise oder ganz zurückbildet.

Diese abnorme Reaktion kann elektromyographisch durch repetetive Reizung (3/sec) eines Nerven nachgewiesen werden. Diese Serienstimulation wird am besten am Nervus axillaris durchgeführt, die Ableitung des Muskelaktionspotentials am Musculus deltoideus. Beweisend für eine Myasthenie ist ein Amplitudenabfall des Muskelaktionspotentials (Dekrement) um mehr als 10% (HERTEL et al., 1978; ÖZDEMIR und YOUNG, 1976).

Charakteristisch ist der ungleichmäßige, unterschiedlich starke Befall einzelner Muskelgruppen. Die Muskelschwäche ist täglichen, eventuell sogar stündlichen Schwankungen unterworfen. Äußere Faktoren wie z.B. das Wetter, interkurrente Erkrankungen, die Menstruation oder seelische Erregungen können einen Einfluß ausüben. Verschlechterungen und partielle oder vollständige Remissionen können sich abwechseln.
Da die Schwäche von Muskelgruppe zu Muskelgruppe außerordentlich variieren kann, sind nur grobe Klassifizierungen nach Manifestationstyp und Verlaufsform möglich. Am bekanntesten ist die Einteilung von OSSERMAN (1958), die von PERLO et al. (1966) modifiziert wurde:

Gruppe I = lokale okuläre Myasthenie
Gruppe IIa = leichte generalisierte Myasthenie mit okulären Symptomen
Gruppe IIb = mittelschwer generalisierte Myasthenie mit leichten bulbären Symptomen

Gruppe III = akute schwere Myasthenie mit bulbären Symptomen
Gruppe IV = schwere Myasthenie, die sich aus I, IIa und IIb entwickelt.
Gruppe V = Vollremission.
oder A

Zur Gruppe I werden 15 bis 20% der Patienten gerechnet. Den Gruppen IIa und IIb gehören circa 50% der Männer und 60% der Frauen zu Beginn der Erkrankung an. Eine klare Abgrenzung zwischen IIa und IIb ist problematisch. Die Gruppen III und IV umfassen die schweren Myasthenien mit schlechter Prognose und angeblich häufigem Vorkommen von Thymomen. Eine Unterteilung in die Gruppen III und IV kann kaum sinnvoll durchgeführt werden (HERTEL und RICKER, 1977).

Ein anderes Schema wurde von MERTENS et al. (1969) entwickelt, das - im Gegensatz zur Klassifizierung von Osserman und Perlo - die individuelle Ausprägung und den zeitlichen Verlauf der Krankheit berücksichtigt. Die Minderung der Muskelleistung wird jährlich nach einem feststehenden Schema in Prozent geschätzt. Es werden okuläre, faciopharyngeale und generalisierte Muskelschwäche der Patienten getrennt beurteilt (HERTEL und RICKER, 1977).

Bei jedem zweiten Patienten beginnt die Erkrankung mit Augenmuskelparesen (ein- oder zweiseitige Ptosis, Doppelbilder). Bei 20% dieser Patienten bleibt die Krankheit auf die Augen beschränkt. Bei den übrigen tritt eine weitere Generalisation auf. Mit dem Curare-Test (siehe Kapitel 2.3.2) läßt sich bereits eine latente, klinisch noch nicht manifeste Generalisation erfassen.

Werden hauptsächlich craniale Muskeln betroffen, handelt es sich um eine faciopharyngeale Myasthenie. Die Sprache ist näselnd, verwaschen, unartikuliert, in schweren Fällen unverständlich. Eine Kauschwäche kann so weit gehen, daß keine feste Nahrung mehr aufgenommen werden kann. Gelegentlich ist der Mundschluß nicht mehr möglich, so daß der Unterkiefer eine Unterstützung benötigt. Besonders gefährlich sind Schluckstörungen, da hier eine Aspiration droht. Weiterhin fallen die schlaffen Gesichtszüge (Facies myopathica) auf. Die Mundwinkel hängen beim Lachen herunter.

Bei der generalisierten Form sind vor allem die großen, stammnahen Schultergürtelmuskeln und der Kopfhalteapparat betroffen. Ein Anheben der Arme über die Horizontale ist schlecht oder gar nicht möglich. Bei sehr schweren Verlaufsformen kann der Kopf ohne Unterstützung nicht aufrecht gehalten werden. An den Extremitäten ist die Schwäche der Strecker stärker ausgeprägt als die der Beuger. Die proximalen Muskeln sind wesentlich stärker betroffen als die distalen. So sind die Handmuskeln meist nur bei besonders schweren Verläufen geschwächt. Die unteren Gliedmaßen sind seltener befallen als die oberen. Insgesamt läßt sich eine progrediente Ausbreitung von proximal auf mehr distal gelegene Muskelgruppen beobachten.

Während Patienten mit leichter Myasthenie im allgemeinen keine subjektive Beeinträchtigung der Atmung angeben, stehen bei der schwer generalisierten Myasthenie Atemstörungen klinisch im Vordergrund. Das Versagen der an der Atmung beteiligten Muskulatur - des Zwerchfells, der Intercostalmuskulatur sowie der Kehlkopf- und Rachenmuskulatur - bedeutet für den Patienten eine vitale Gefährdung. Lebensbedrohlich ist besonders eine Verlegung der Atemwege - meist nach Aspiration, da der Hustenstoß zur Freilegung nicht mehr ausreicht.

Unter bestimmten Umständen können auch bei Patienten mit leichter Myasthenie manifeste Atemfunktionsstörungen eintreten: Streßsituationen, Infekte, die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. chininhaltige Mittel, Antibiotika wie Tetracycline, Sulfonamide oder Aminoglycoside, Corticoide), eine Schwangerschaft, der Zustand nach einer Operation oder einer Entbindung können eine Atemkrise begünstigen. Die Vermutung liegt nahe, daß bereits bei leicht erkrankten Myasthenikern eine latente Atemstörung besteht, die unter Belastungen wie den eben angeführten manifest wird. Da die Letalität bei der Myasthenie überwiegend durch akute Atemkomplikationen bedingt ist, verdienen Atemfunktionsstörungen eine besondere Aufmerksamkeit.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Frage, ob und in welchem Ausmaße die Atemfunktion bei Myastheniepatienten in den verschiedenen Krankheitsstadien beeinträchtigt ist. Die Atemfunktion wurde in Kombination mit dem Tensilon-Test und dem Curare-Test spirometrisch geprüft.

2. METHODE

2.1 Untersuchungskollektive

2.1.1 Patienten mit Myasthenia gravis

Insgesamt wurden 44 Patienten mit Myasthenia gravis untersucht. Davon waren 22 Patienten männlichen, 22 Patienten weiblichen Geschlechtes. Ihr Alter lag zwischen 13 und 74 Jahren. Im Schnitt betrug es 36,9 Jahre.

Die Einteilung in Untergruppen erfolgte nach den jeweiligen klinischen Befunden zum Zeitpunkt der spirometrischen Untersuchung:

2.1.1.1 okuläre Myasthenie (n=9)

Die Muskelschwäche war hierbei auf die Lidheber und die äußeren Augenmuskeln beschränkt. Klinisch wurden Blickparesen, Doppelbilder und eine meist beidseitige Ptosis festgestellt.

2.1.1.2 leichte generalisierte Myasthenie (n=27)

Die Patienten dieser Gruppe zeigten recht unterschiedliche Krankheitsbilder: Während bei einigen überwiegend die Extremitäten betroffen waren, herrschten bei anderen facio-pharyngeale Symptome vor. Bei einem Großteil fanden sich okuläre Symptome. Die Störungen konnten sich sehr diskret äußern oder deutlichere Ausmaße annehmen. Zeitliche Schwankungen waren nicht selten. Die Patienten gaben - bis auf zwei Ausnahmen - keine subjektiven Atembeschwerden an. In den beiden Ausnahmefällen lag 1mal eine Emphysembronchitis, 1mal ein ausgeprägtes Emphysem vor. Bei 2 anderen Patienten hatten sich zu einem früheren Zeitpunkt Atemkrisen ereignet.

2.1.1.3 schwere generalisierte Myasthenie (n=5)

Diese Patienten waren sowohl bezüglich der Rumpf- und der Extremitätenmuskulatur als auch bezüglich der okulo-facio-pharyngealen Muskulatur schwer beeinträchtigt. Insbesondere klagten die Patienten über eine Einschränkung der Atemfunktion. Diese äußerte sich klinisch in einer Belastungsdyspnoe.

2.1.1.4 Remission (n=3)

Aus dem früheren Krankheitsverlauf war eine manifeste Myasthenie bekannt und sicher diagnostiziert. Bei der jetzigen neurologischen Untersuchung konnten keine wesentlichen Symptome mehr festgestellt werden. Die Patienten fühlten sich voll leistungsfähig. Sie benötigten keine Cholinesterasehemmstoffe mehr. Bei 1 Patienten bestand eine Emphysembronchitis.

Bei 2 Patienten, die nach größeren Zeitabschnitten wieder spirometrisch getestet wurden, ergab sich ein Wechsel von einer Gruppe in eine andere. F.D., der okuläre Symptome aufwies, befand sich 6 Monate später nach einer Thymektomie in Remission. L.W., der sich zunächst in einem schweren generalisierten Zustand befand, zeigte bei späteren Untersuchungen eine deutliche Besserung des klinischen Bildes.
Für die Auswertung wurden jeweils die Ergebnisse aus den beiden Verlaufsstadien herangezogen.

2.1.2 Vergleichskollektive

Um die Reaktion auf Curare und Tensilon bei Nichtmyasthenikern zu überprüfen, wurden zum einen gesunde Personen,zum anderen Patienten mit nicht-myasthener Schwäche und verschiedenen anderen neurologischen Erkrankungen getestet. Es handelte sich 2mal um eine funktionelle Störung des Augenschlusses (nervöser Tick), 2mal um unklare Augenmuskelstörungen, 1mal um eine okuläre Muskeldystrophie, 2mal um eine unklare Muskelschwäche, 3mal um ein Thymom, 2mal um eine Myositis, 2mal um eine Polyneuropathie, 5mal um eine cervicale Myelopathie, 1mal um eine Lumboischialgie, 6mal um eine Multiple Sklerose, 3mal um einen Verdacht auf einen Hirntumor, 2mal um ein cerebrales Krampfleiden, 1mal um einen Zustand nach Virusmeningitis, 2mal um eine Migräne, 1mal um ein Hirnstammsyndrom, 1mal um eine depressive Verstimmung, 1mal um eine Politoxikomanie, 1mal um eine Schwäche bei Verdacht auf ein Neoplasma, 1mal um eine Claudicatio intermittens.2 Patienten wiesen pulmonale Vorerkrankungen auf (Emphysem und rezidivierende Bronchitis).

Bei einem Teil der Patienten bestand der Verdacht auf Myasthenie, der sich aufgrund von elektromyographischen Untersuchungen in Kombination

mit dem Curare-Test als falsch erwies. Der übrige Teil der Patienten konnte freiwillig für die Tests gewonnen werden.

Insgesamt wurden 39 Patienten, 14 weibliche und 25 männliche, im Alter zwischen 18 und 65 Jahren getestet. Sie waren durchschnittlich 42 Jahre alt.

Die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen - meist Studenten - setzte sich aus 6 weiblichen und 14 männlichen Personen zusammen, die im Mittel 24,5 Jahre alt waren.

2.2 Lungenfunktionsprüfung

2.2.1 Apparatur

Zur Überprüfung der Lungenfunktion wurde das Digitalspirometer Dräger-Spirotron^{R}, Lübeck verwendet. Es handelt sich um ein vollelektronisches Gerät mit eingebautem Kleincomputer. Es wird der aus maximaler Inspirationslage heraus erfolgende Exspirationsstoß gemessen. Folgende Parameter werden dabei automatisch bestimmt:

1) Peak Flow = PF (exspiratorischer Spitzenfluß in l/s)
2) Forcierte Vitalkapazität = FVC in l
3) Forciertes exspiratorisches Volumen nach 0,5, 1 und 3 Sekunden. Es wird absolut ($FEV_{0,5}$, FEV_1 , FEV_3) und in % der Vitalkapazität ($FEV_{0,5\%}$, $FEV_{1\%}$, $FEV_{3\%}$) angegeben.

2.2.2 Technik der Atemfunktionsprüfung

Der bequem sitzende Patient wurde angewiesen, aus maximaler Inspirationslage heraus einen forcierten Exspirationsstoß in den Sensor des Spirometers auszuführen. Dabei wurde er ausdrücklich aufgefordert und angespornt, sein Bestes zu geben. Nach mehrmaligen Übungsversuchen wurden 4 bis 7 forcierte Atemstöße jeweils im Abstand von etwa einer Minute gemessen.
Einige Patienten konnten infolge einer Gaumensegelparese den Nasen-Rachenraum nicht genügend abdichten. Sie benutzten zum Ausgleich eine Nasenklemme.

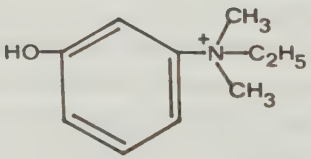
2.2.3 Untersuchungsaufbau

Die jeweilige Untersuchung eines Patienten setzte sich aus 3 Teilschritten zusammen:
Als erstes wurden in der eben beschriebenen Weise die Ruhewerte bestimmt. Daraufhin erfolgte die Injektion von Edrophoniumchlorid oder von Dimethyl-Curarin. Unmittelbar anschließend wurde erneut die Atemfunktion spirometrisch überprüft.

2.3 Die Pharmakologischen Tests

2.3.1 Tensilon-Test

2.3.1.1 Chemie, Pharmakologie von Edrophoniumchlorid (Tensilon^{R})



Edrophoniumchlorid
(Firma Hoffmann-La Roche)

Edrophoniumchlorid gehört - ebenso wie Neostigmin und Pyridostigmin - in die Gruppe der reversiblen Cholinesterase-Hemmstoffe. Diese verbinden sich sowohl mit der anionischen als auch der esteratischen Seite des aktiven Zentrums der Cholinesterase. Dadurch wird die Aktivität dieses Enzyms reversibel blockiert (KOELLE 1975; GREEFF und KÖHLER, 1975). Als Folge der Enzymhemmung ergibt sich eine Anhäufung des Acetylcholins: Es wird weiterhin durch Nervenaktionspotientiale und in sehr geringen Mengen spontan aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt entleert, kann jedoch nur verzögert abgebaut werden. Die Rezeptoren der postsynaptischen Membran werden in erhöhtem Ausmaß besetzt. Es kommt zu einer verstärkten und anhaltenderen Depolarisation der postsynaptischen Membran.

Folgende Wirkungen sind zu beobachten (GREEFF und KÖHLER, 1975; KOELLE, 1975):

a) Muskarinartige Wirkungen an den parasympatischen Nervenendigungen:

Tränen und Speichelfluß, erhöhte Magen- und Darmsekretion, gesteigerte Peristaltik, Miosis, Akkommodationsstörungen, Bradykardie, verminderter Gefäßtonus, Schweißdrüsenstimulierung. Besondere Bedeutung kommt in der vorliegenden Untersuchung den Nebenwirkungen Bronchialsekretion und Bronchospasmus zu, da diese den bronchialen Widerstand erhöhen und somit die Atemfunktion beeinträchtigen können. Durch Gabe eines Parasympatholytikums (Atropin) konnten diese Nebenwirkungen weitgehend, aber nicht immer vollständig unterdrückt werden.

b) Nikotinartige Wirkungen an den vegetativen Ganglien und an der motorischen Endplatte:

Geringe Mengen von Cholinesterasehemmern bewirken eine Stimulation. An der Skelettmuskulatur des Gesunden kann sich dies in Form von Muskelfaszikulationen, Muskelzuckungen oder gelegentlich als Muskelkrampf äußern. Eine Veränderung der Muskelkraft tritt nicht ein. Beim Myastheniker hingegen fehlen die Faszikulationen, die Muskelkraft nimmt deutlich zu. Mit steigender Dosierung stellt sich allmählich eine zunehmende Ermüdbarkeit und Muskelschwäche ein, die bei sehr hoher Dosierung infolge eines Depolarisationsblockes in Lähmungen übergeht. Im Unterschied zum Gesunden toleriert der Myastheniker wesentlich höhere Dosen, ehe er in diesen Zustand der cholinergen Krise gerät (OSSERMAN und KAPLAN, 1953).

Im Vergleich zur Hauptwirkung auf die Muskelendplatte sind die Nebenwirkungen der Hemmstoffe mit einem quartären Stickstoff auf das vegetative Nervensystem vergleichbar gering (KOELLE, 1975). Wegen des quartären Stickstoffes kann Edrophoniumchlorid nicht in das ZNS eindringen und hat folglich keine zentrale Wirkung.
Aus dem gleichen Grunde wird es im Magen-Darm-Kanal nur geringfügig resorbiert. Es wird deshalb ausschließlich intravenös verabreicht. Die Wirkung tritt innerhalb von 30 Sekunden ein und klingt in der Regel nach 2-5 Minuten wieder ab (RICKER und HERTEL, 1977). Vereinzelt wurden Fälle beobachtet, bei denen das Edrophoniumchlorid eine Wirkungsdauer von 1-2 Stunden zeigt (WESTERBERG et al., 1953; ROSENBAUM et al., 1975).

2.3.1.2 Tensilon-Test bei Myasthenia gravis

Aufgrund der oben dargestellten Wirkung des Edrophoniumchlorids an der motorischen Endplatte, sowie seiner kurzen Wirkungsdauer und seiner geringen Kumulationsneigung eignet es sich vorzüglich als Testsubstanz. Der Tensilon-Test wird durchgeführt:

1. um bei Verdacht auf Myasthenie die Diagnose zu erhärten;
2. als Therapiekontrolle, um z.B. festzustellen, ob bei der symptomatischen Therapie mit Cholinesterasehemmern die Dosierung zu hoch oder zu niedrig eingestellt ist.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob und in welchem Ausmaß die unter Ruhebedingungen gemessenen Atemparameter durch Gabe von Tensilon eine Änderung erfahren.

Um eine Atemfunktionsstörung in vollem Ausmaß erfassen zu können, wurden in einem genügend langen Zeitraum vor Beginn des Tests keine Cholinesterasehemmer verabreicht - soweit dies bezüglich des Krankheitszustandes des einzelnen Patienten vertretbar war. Die Dauer der Therapiepause betrug in der Mehrzahl der Fälle über 20 Stunden, im kürzesten Falle 8 Stunden (bei 2 Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie). Es wurden jedoch auch bei diesen beiden Patienten 2 oder 3 Einzeldosen ausgelassen. Einige Patienten benötigten von vornherein keine Cholinesterasehemmer.

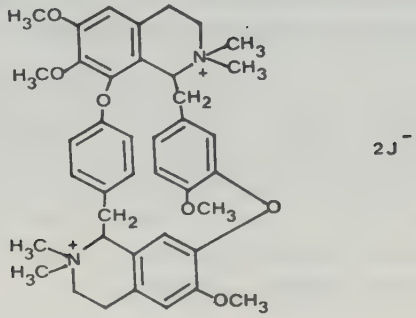
Bei 8 Patienten wurde zusätzlich zum Vergleich ein Tensilon-Test unter Mestinontherapie durchgeführt. Dabei lag die letzte Mestinoneinnahme unterschiedlich weit zurück (zwischen 1/2 bis maximal 8 Stunden).

OSSERMAN führte 1952 den Tensilon-Test ein und empfahl 1956 eine verfeinerte Verabreichungsmethode (OSSERMAN und KAPLAN, 1952; OSSERMAN und TENG, 1956). Der Test wird auch heute noch in dieser Weise angewendet (RICKER und HERTEL, 1977): Zunächst werden 0,2ml (=2mg) Edrophoniumchlorid rasch i.v. gespritzt. Treten keine Nebenwirkungen wie Speichelfluß, Bronchialsekretion und Blutdruckabfall auf, werden nach einer halben Minute weitere 8mg in 15 Sekunden i.v. gegeben. Um die Nebenwirkungen gering zu halten, werden dem Tensilon 0,5mg Atropin beigemischt.

2.3.2 Curare-Test

2.3.2.1 Chemie, Pharmakologie von Curare

O.O-Dimethyl-D-tubocurarin-jodid (Methylcurarin-HAF^{R}) (Firma Ethicon)



Curare, das seit Jahrtausenden den Indianern Südamerikas als Jagd- und Kampfgift dient, wird aus verschiedenen Strychnos- und Chondrodendronarten gewonnen. Es handelt sich um ein Gemisch aus Alkaloiden. Heute stehen das hochgereinigte d-Tubocurarin (Curarin-HAF^{R}) und der synthetisch hergestellte Dimethyläther des d-Tubocurarin (Methyl-Curarin HAF^{R}) zur Verfügung.

Das rechtsdrehende Isomer ist etwa 50fach wirksamer als das linksdrehende. Voraussetzung für eine Curarewirkung ist das Vorhandensein von zwei quartären Stickstoffatomen, die etwa 14 Å voneinander entfernt sind. Curare verursacht eine reversible, kompetetive Blockade der postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Synapse. Dies führt zu einer Hemmung der Erregungsübertragung (GREEFF und KÖHLER, 1975).

Mit steigender Curaredosis tritt zunächst eine Schwäche, später eine Lähmung der quergestreiften Muskulatur auf. Die Lähmung beginnt an der Augenmuskulatur und erstreckt sich nacheinanderfolgend auf die Kopfmuskulatur, Rückenmuskulatur, Muskulatur der oberen und der unteren Extremitäten, Bauchmuskulatur, Intercostalmuskulatur und erreicht zuletzt das Zwerchfell (EICHLER, 1974). Diese Wirkung von Curare kann durch

eine Erhöhung der Acetylcholinkonzentration an der motorischen Endplatte antagonisiert werden. Als hierfür geeignet erweisen sich die reversiblen Cholinesterasehemmstoffe wie Physiostigmin, Neostigmin, Pyridostigmin oder Edrophoniumchlorid.
Neben seiner Wirkung an der neuromuskulären Synapse hat Curare einen schwachen parasympatholytischen und ganglionär blockierenden Effekt. Außerdem kann es Histamin freisetzen.

Bei i.v.-Gabe beginnt die Wirkung von d-Tubocurarin nach 30 Sekunden, erreicht ihr Maximum nach circa 4 Minuten und dauert etwa 30-40 Minuten. Alle Curarealkaloide werden überwiegend unverändert über die Niere, ein geringer Teil über die Galle ausgeschieden. Umteilungsvorgänge, insbesondere die Bindung an Muskelproteine, haben zur Folge, daß die klinische Wirkungsdauer kürzer ist als ihre Verweildauer im Organismus (GREEFF und KÖHLER, 1975).

2.3.2.2 Curare-Test bei Myasthenia gravis

Curare blockiert die Acetylcholinrezeptoren der neuromuskulären Synapse kompetetiv. Bei der Myasthenie wurden Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren nachgewiesen. Die bei der Myasthenie bereits eingeschränkte Impulsübertragung zwischen Nerv und Muskel kann deshalb schon durch geringste Curaredosen rasch weiter verschlechtert werden. Dies äußert sich in Form einer hochgradigen Curareüberempfindlichkeit des Myasthenikers.
Die mittlere Dosis Dimethyl-d-Tubocurarin, die am gesunden Individuum eine totale Lähmung herbeiführt, beträgt etwa 5-10mg (OTTOLENGHI, 1959). Dagegen bewirkt beim Myastheniker bereits 1/20 bis 1/5 einer vollständig lähmenden Dosis eine erhebliche Verschlechterung der Muskelkraft, während beim Gesunden eine so geringe Curaredosis noch keinerlei Muskelschwäche auslöst (BENNETT und CASH, 1942, 1943; PELIKAN, TETHER und UNNA, 1953).

Unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. der Möglichkeit zur künstlichen Beatmung ist der Curare-Test gut geeignet, die Verdachtsdiagnose einer Myasthenie zu bestätigen oder auszuschließen (ROWLAND et al., 1961). Kombiniert man diesen Test mit einer elektromyographischen Serienreizstimulation, wird eine Myasthenie mit großer Sicherheit erkannt.

Weiterhin ist es mit Hilfe des Curare-Tests möglich, bei bekannter Myasthenie einen latenten Befall von klinisch noch scheinbar gesunden Muskeln nachzuweisen. Eine Muskelschwäche, die z.B. klinisch nur die Augenmuskeln betrifft, kann nach Curare-Injektion generalisieren.

In dieser Untersuchung interessierte vor allem,ob und in welchem Ausmaß die Atemmuskulatur unter Curarebelastung eine Verschlechterung in ihrer Funktion zeigte.
Unter den zur Verfügung stehenden Curare-Präparaten wurde der d-Tubocurarindimethyläther (Methyl-Curarin-HAF^{R}) als Testsubstanz gewählt, da er im Vergleich zu d-Tubocurarin etwa 3mal stärker wirksam ist, in geringerem Ausmaß Histamin freisetzt und aufgrund seiner kürzeren Wirkungsdauer besser steuerbar ist.

In der Praxis wird die Curare-Injektion folgendermaßen gehandhabt (HERTEL und RICKER, 1977):
In den ersten beiden Minuten werden je 0,025 mg Methyl-Curarin-HAF^{R}, das zuvor auf das 20fache verdünnt wurde, i.v. gespritzt. Zeigt sich keine Verschlechterung, werden die einzelnen Fraktionen auf 0,05mg/Minute erhöht. Nach Verabreichung von 0,5mg Curare kann die pro Minute gegebene Menge auf 0,1mg verdoppelt werden. Insgesamt wird 1mg Methyl-Curarin-HAF^{R} verabreicht. Beim Auftreten deutlicher Paresen wird die Curare-Injektion vorzeitig abgebrochen. Im Anschluß daran wird die Atemfunktion spirometrisch überprüft. Die Untersuchung wird durch i.v. Gabe von 0,5-1mg Prostigmin und 0,5mg Atropin beendet.

Um die Entwicklung einer Muskelschwäche nicht zu übersehen, werden vor Beginn und zwischen den Einzelinjektionen wichtige Muskelfunktionen wie Schlucken, Sprechen, Faustschluß, Anheben der Augenlider, der Arme und Beine kontrolliert. Der Test wird von 2 erfahrenen Ärzten am nüchternen, bequem sitzenden Patienten durchgeführt. 1mg Prostigmin und 0,5mg Atropin müssen bereitliegen. Die Möglichkeit zur Intubation und künstlichen Beatmung muß gegeben sein.

2.4 Mathematische Auswertung

Von den gemessenen Atemparametern PF, FVC, $FEV_{0,5}$, FEV_1, FEV_3, $FEV_{0,5\%}$, $FEV_{1\%}$, $FEV_{3\%}$ erwiesen sich lediglich der exspiratorische PF und die FVC für die vorliegende Studie als genügend aussagekräftig. Die forcierten expiratorischen Atemvolumina nach 0,5, 1 und 3 Sekunden sind vor allem bei obstruktiven Ventilationsstörungen verändert und waren wegen des restriktiven Charakters der Funktionsstörung bei der Myasthenie für die vorliegende Fragestellung nicht von Bedeutung. Aus jeweils 4 bis 6 Meßwerten vor bzw. nach Injektion der Testsubstanz wurde für beide Atemparameter der Mittelwert gebildet, um die Schwankungen zwischen den einzelnen Meßwerten auszugleichen.

Folgende Bezeichnungen gelten:

$\bar{x}R$ = Mittelwert der Ruhemessungen
$\bar{x}T$ = Mittelwert der Messungen nach Tensilon-Injektion
$\bar{x}C$ = Mittelwert der Messungen nach Curare-Injektion

Diese tatsächlichen Patientenwerte $\bar{x}R$, $\bar{x}T$, $\bar{x}C$ wurden in Beziehung gesetzt zu einem individuellen, alters- und größenabhängigen Standard und in % des Standards angegeben. Die Sollwerte dieses Standards wurden den Ergebnissen einer großen Feldstudie von MORRIS (1971) und KORY und CALLAHAN (1961) entnommen.

Die Ruhewerte $\bar{x}R$ in % des Standards geben Auskunft über die normale oder pathologische Ausgangslage. Die Veränderungen der Atemparameter nach Injektion der einzelnen Testsubstanzen wurden wie folgt berechnet:

1. beim Tensilon-Test: als Differenz von $\bar{x}T$ in % des Standards und $\bar{x}R$ in % des Standards
2. beim Curare-Test: als Differenz von $\bar{x}C$ in % des Standards und $\bar{x}R$ in % des Standards.

Ein positiver Differenzbetrag entspricht einer Zunahme, ein negativer Differenzbetrag einer Abnahme gegenüber dem Ausgangswert.
Veränderungen in einem Bereich von -5% bis +5% können vernachlässig werden, da der Standardschätzfehler 5% beträgt und dieser Wert die Grenze der Methode aufzeigt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ruhewerte

Am entspannt sitzenden Probanden wurden 4 bis 6 Ruhewerte gemessen. Der rechnerische Mittelwert dieser Einzelmessungen wurde mit dem Sollwert verglichen. Die Myastheniepatienten hatten zuvor - sofern sie mit Cholinesterase hemmenden Medikamenten behandelt wurden - diese Medikation nicht mehr erhalten. Das Cholinesterase hemmende Mittel war über einen Zeitraum von meist 14 Stunden (minimal 8 Stunden bis maximal mehrere Tage) abgesetzt worden.

3.1.1 Ruhewerte der forcierten Vitalkapazität (FVC) in % des Sollwertes (vergl. Abb.1 und Tab.1)

3.1.1.1 Untersuchung der Myastheniepatienten

Bei 44 Myastheniepatienten wurden 46 Ruhemessungen durchgeführt. Die 2 Patienten, bei denen ein Wechsel von einer Gruppe in eine andere erfolgte, wurden zweimal spirometrisch untersucht.

4mal ergab sich eine normale, 18mal eine leichtgradig und 17mal eine mäßiggradig eingeschränkte forcierte Vitalkapazität (FVC). In 7 Fällen war dieser Wert hochgradig eingeschränkt. Der Mittelwert der FVC aller Myastheniepatienten lag bei 68,9% des Sollwertes.

Bezüglich der einzelnen klinischen Gruppen liegen folgende Ergebnisse vor:

Lediglich bei 1 von 9 Patienten mit okulärer Myasthenie wurde eine normale FVC gefunden. Bei 7 Patienten wurde eine leichte, bei 1 Patienten eine mäßige Einschränkung der FVC festgestellt. Die FVC dieser Gruppe betrug durchschnittlich 83,3% des Sollwertes.

2 von 28 Patienten mit leicht generalisierter Myasthenie wiesen unter Ruhebedingungen normale FVC-Werte auf. 10 Patienten zeigten eine leichte, 13 Patienten eine mäßige und 3 Patienten eine schwere Beeinträchtigung der FVC. Der FVC-Mittelwert dieser Gruppe betrug 67,9% des Sollwertes.

Bei 1 von 5 Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie wurde eine mäßig eingeschränkte FVC gemessen. Sämtliche übrigen 4 Patienten hatten eine schwere Beeinträchtigung der FVC. Im Mittel fand sich in dieser Gruppe eine FVC von 43% des Sollwertes.
1 von 4 Patienten in klinischer Remission zeigte eine normale FVC. 1mal war eine leichte und bei 2 Patienten eine mäßige Einschränkung der FVC zu erkennen. Die mittlere FVC dieser Patienten lag bei 76,4% des Sollwertes.

3.1.1.2 Untersuchung der gesunden Kontrollpersonen

In der Vergleichsgruppe der gesunden Probanden war lediglich bei 2 von 20 Personen eine geringe Einschränkung der FVC festzustellen. Alle übrigen 18 Personen zeigten normale Ruhewerte. Der Mittelwert der FVC dieser Gruppe betrug 98,8% des Sollwertes.

3.1.2 Ruhewerte des Peak Flow (PF) in % des Sollwertes
(vergl. Abb.1 und Tab.2)

3.1.2.1 Untersuchung der Myastheniepatienten

In 17 von insgesamt 46 Ruhemessungen wurde ein normaler Peak Flow (PF) festgestellt. In 18 Fällen zeigte sich eine leichte Einschränkung des PF. Bei 7 Patienten wurde eine mäßige und bei 4 Patienten eine schwere Einschränkung des PF gefunden. Der mittlere PF aller Myastheniepatienten lag bei 84,1% des Sollwertes.

In der Gruppe der okulären Myasthenie erreichten bei der Ruhemessung 5 von 9 Patienten einen normalen PF. Bei 3 Patienten wurde eine leichte, bei 1 Patienten eine mäßige Einschränkung des PF festgestellt. Der durchschnittliche PF dieser Gruppe betrug 90,1% des Sollwertes.

8 von 28 Patienten mit leicht generalisierter Myasthenie zeigten einen normalen PF. Bei 13 Patienten lag eine leichte, bei 5 Patienten eine mäßige Einschränkung vor. Bei 2 Patienten war der PF hochgradig erniedrigt. Durchschnittlich wurde ein PF von 82,1% des Sollwertes erreicht.

Bei den 5 Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie wurde je 1mal ein normaler, ein leicht und ein mäßig eingeschränkter PF gemessen. 2 Patienten zeigten eine schwere Beeinträchtigung des PF. Der mittlere Ruhewert des PF lag in dieser Gruppe bei 70% des Sollwertes.

3 von 4 Patienten in klinischer Remission erreichten einen normalen PF, während 1 Patient eine leichte Einschränkung dieses Atemparameters aufwies. In dieser Gruppe ergab sich ein mittlerer PF von 102,9% des Sollwertes.

3.1.2.2 Untersuchung der gesunden Kontrollpersonen

In der gesunden Vergleichsgruppe wurde bei 18 von 20 Probanden ein normaler PF gemessen. Nur 2mal wurde ein leicht eingeschränkter PF gefunden. Der mittlere Ruhewert des PF in dieser Gruppe betrug 102,8% des Sollwertes.

3.2 Tensilon-Test ohne vorherige Cholinesterase hemmende Medikation

Dieser Test wurde an 38 Myastheniepatienten, die - wie bereits unter 3.1 beschrieben - zuvor keine Cholinesterase hemmenden Medikamente bekommen hatten, weiterhin an 13 Patienten der neurologischen Klinik ohne Myasthenie und an 12 gesunden Probanden durchgeführt. Nach intravenöser Injektion von 10mg Tensilon zusammen mit 0,5mg Atropinsulfat ergaben sich folgende Veränderungen:

3.2.1 Veränderungen der forcierten Vitalkapazität (FVC) in % des Sollwertes (vergl. Abb.2 und Tab.3)

3.2.1.1 Untersuchung der Myastheniepatienten

Bei 10 von insgesamt 38 Myastheniepatienten ließ sich nach intravenöser Tensilongabe keine wesentliche Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) feststellen. Bei 3 Patienten verschlechterte sich die FVC geringfügig. Bei 17 Patienten trat eine leichte und bei 8 Patienten eine deutliche Verbesserung der FVC auf. Die mittlere Zunahme der FVC betrug 10,6%.

Die Veränderungen der FVC lassen sich bezüglich der einzelnen Gruppen folgendermaßen aufschlüsseln:

Bei 4 von 5 Patienten mit okulärer Myasthenie wurde keine Veränderung der FVC gefunden, 1mal nahm die FVC leicht ab. Die mittlere Veränderung lag bei 0,6%.

Bei den Patienten mit leicht generalisierter Myasthenie veränderte sich die FVC bei 5 von 26 Patienten kaum. 1mal zeigte sich eine leichte Abnahme der FVC. Bei 15 Patienten ergab sich eine leichte und bei 5 Patienten eine sehr deutliche Verbesserung der FVC. Im Mittel nahm die FVC in dieser Gruppe nach Tensilongabe um 10,4% zu.

Bei 2 von 5 Patienten mit schwer generalisierter Myasthenie trat eine leichte, bei den übrigen 3 Patienten eine deutliche bis hochgradige Zunahme der FVC um maximal 49% ein. Im Mittel stieg die FVC um 26,6% des Sollwertes an.

Die beiden Patienten in klinischer Remission zeigten 1mal keine Veränderung und 1mal eine leichte Abnahme der FVC. Die mittlere Veränderung betrug -2,8%.

3.2.1.2 Untersuchung der Vergleichsgruppen

Bei 11 von 13 Patienten ohne Myasthenie war nach Tensiloninjektion keine wesentliche Änderung der FVC festzustellen. 1mal wurde eine leichte Verbesserung, 1mal eine leichte Verschlechterung gemessen. Im Mittel nahm die FVC um 1,2% des Sollwertes zu.

In der Gruppe der gesunden Probanden blieb bei 11 von 12 Personen die FVC unverändert. Lediglich 1mal ergab sich eine merkliche Abnahme der FVC (um 18%). Die mittlere Veränderung lag bei -0,5% des Sollwertes.

3.2.2 Veränderungen des Peak Flow (PF) des Sollwertes
(vergl. Abb.3 und Tab.4)

3.2.2.1 Untersuchung der Myastheniepatienten

Die Tensiloninjektion bewirkte bei 14 von insgesamt 38 Myastheniepatienten keine Veränderung des Peak Flow (PF). Bei 6 Patienten erfolgte eine leichte Verschlechterung des PF. Bei 12 Patienten trat eine leichte und bei 6 Patienten eine deutliche Verbesserung des PF ein. Der PF nahm im Mittel um 9,2% zu.

Bei okulärer Myasthenie blieb der PF bei 3 von 5 Patienten unverändert. Bei 2 Patienten nahm er leicht ab. Die mittlere Veränderung des PF lag bei -0,5%.

In der Gruppe mit leicht generalisierter Myasthenie ergab sich bei 9 von 26 Patienten keine Veränderung des PF, bei 11 Patienten eine leichte und bei 3 Patienten eine deutliche Verbesserung. 3 Patienten zeigten eine leichte Verschlechterung. Im Mittel nahm der PF um 6,8% zu.

Bei 1 der 5 Patienten mit schwer generalisierter Myasthenie blieb der PF unverändert. 1mal wurde eine leichte und bei 3 Patienten eine deutliche Verbesserung festgestellt. Der PF nahm durchschnittlich um 17% zu.

Bei den beiden Patienten in klinischer Remission trat 1mal keine Veränderung, 1mal eine leichte Verschlechterung auf. Der PF veränderte sich im Mittel um -5%.

3.2.2.2 Untersuchung der Vergleichsgruppen

Bei 6 von 13 Patienten ohne Myasthenie fand sich keine wesentliche Veränderung des PF. Bei 5 Patienten bewirkte die Tensilongabe eine leichte Zunahme des PF, bei 2 Patienten eine geringe Abnahme. Die mittlere Veränderung betrug 1%.

Bei 8 von 12 gesunden Probanden blieb der PF unverändert, 1mal nahm er leicht zu. Bei 3 Probanden kam es zu einer Verschlechterung des PF, wobei 1mal eine deutliche Abnahme um 25% des Sollwertes festzustellen war. Im Mittel veränderte sich der PF um -2,9%.

3.3 Ein Vergleich: Tensilon-Test unter Mestinon-Therapie und nach Absetzen der Cholinesterase hemmenden Medikation

Bei 8 Myastheniepatienten - 5 leicht generalisierten und 3 schwer generalisierten - konnte das forcierte Spirogramm mit Tensilon unter 2 verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden: zum einen mit vorheriger, nach klinischen Kriterien dosierter Mestinon-Therapie, zum andern nach Absetzen der Mestinonmedikation. Die Messungen unter diesen verschiedenen Bedingungen wurden innerhalb von 2 bis maximal 7 Tagen durchgeführt.

Der klinische Zustand der so untersuchten Patienten war in diesem Zeitraum nicht wesentlich verändert.

3.3.1 Vergleich der Veränderungen der forcierten Vitalkapazität (FVC) (vergl. Tab.5)

Ohne Mestinonmedikation nahm die FVC nach Tensilongabe bei 5 von 8 Patienten leicht und bei 3 Patienten deutlich zu. Im Gegensatz dazu konnte nach vorheriger Mestinon-Therapie durch Tensilon nur in 3 Fällen eine leichte bis deutliche Verbesserung der FVC erzielt werden. Dabei handelte es sich um 3 Patienten mit schwer generalisierter Myasthenie. Bei den übrigen 5 Patienten trat keine Veränderung der FVC auf.

3.3.2 Vergleich der Veränderungen des Peak Flow (PF) (vergl. Tab.6)

Wurde die Mestinonmedikation zuvor abgesetzt, so ergab sich bei 2 von 8 Myastheniepatienten nach Tensiloninjektion keine Veränderung des PF. Bei 4 Patienten bewirkte die Tensilongabe eine leichte, bei 2 Patienten eine deutliche Verbesserung des PF. Dagegen konnte trotz vorheriger Mestinon-Therapie bei 2 von 3 Patienten mit schwer generalisierter Myasthenie unter Tensilon noch eine leichte oder deutliche Besserung erreicht werden, während sich bei 4 von 5 Patienten mit leicht generalisierter Myasthenie der PF verschlechterte.

3.4 Curare-Test

Bei 17 Patienten mit leichten Myastheniesymptomen, in klinischer Remission oder mit Myasthenieverdacht wurde im Rahmen der Diagnostik oder Verlaufskontrolle ein systematischer Curare-Test in Kombination mit dem forcierten Spirogramm durchgeführt. Zum Vergleich wurden 26 Patienten mit nicht myastheniebedingter Muskelschwäche oder anderen Erkrankungen des Nervensystems und 12 gesunde Probanden unter Curarebelastung untersucht.

Die Durchführung des Curare-Tests ist oben beschrieben. Es wurden 0,1 bis maximal 1mg Dimethyl-Curarin-HAF i.v. verabreicht. Gleichzeitig wurden wesentliche Muskelfunktionen (wie Schlucken, Kieferschluß, Faustschluß, Anheben der Arme und Beine, Atemstoß) regelmäßig überprüft.

Bei Verschlechterung der Muskelfunktion wurde die Curareapplikation abgebrochen. Nach Beendigung der Curaregabe wurde das forcierte Spirogramm mehrfach gemessen.

3.4.1 Veränderungen der forcierten Vitalkapazität (FVC) in % des Sollwertes (vergl. Abb.4 und Tab.7)

3.4.1.1 Myastheniepatienten

Lediglich bei 3 von 17 Myastheniepatienten kam es nach Curare zu keiner Änderung der forcierten Vitalkapazität (FVC). Dabei handelte es sich um okuläre Myasthenien. Bei 8 Patienten bewirkte Curare eine leichtgradige, bei 3 Patienten eine mäßiggradige und bei 3 weiteren Patienten eine hochgradige Verschlechterung der FVC. Durchschnittlich verschlechterte sich die FVC um 20,1% des Sollwertes.

In der Gruppe mit okulärer Myasthenie veränderte sich bei 3 von 8 Patienten die FVC nicht. Diese 3 Patienten erhielten die volle Testdosis von 1mg Curare. Ein weiterer Patient, der ebenfalls 1mg Curare vertrug, zeigte eine geringe Abnahme der FVC. Bei den 4 übrigen Patienten dieser Gruppe verschlechterte sich die FVC nach 0,1mg - 0,7mg Curare 1mal leichtgradig, bei 2 Patienten mäßiggradig und in 1 Fall hochgradig. Im Mittel nahm die FVC um 15,2% des Sollwertes ab.

Die 6 Patienten mit leicht generalisierten Myastheniesymptomen erhielten 0,15mg bis maximal 0,45mg Curare. Erwartungsgemäß zeigte sich jedesmal die erhöhte Curareempfindlichkeit: Bei 4 Patienten nahm die FVC leicht ab. 1mal kam es zu einer deutlichen und 1mal zu einer sehr ausgeprägten Verschlechterung der FVC. Die mittlere Abnahme der FVC betrug 22,8% des Sollwertes.

2 der 3 Patienten in klinischer Remission zeigten nach einer Curaredosis von 1mg eine geringe Abnahme der FVC. Bei 1 Patienten stellte sich nach 0,7mg Curare eine hochgradige Verschlechterung der FVC ein. Die FVC nahm im Mittel um 23,7% des Sollwertes ab.

3.4.1.2 Vergleichskollektiv

Lediglich 2 von 26 Patienten mit nichtmyasthenen Schwächesymptomen zeigten eine geringgradige Verschlechterung der FVC nach 1mg Methyl-

Curarin. Dabei handelte es sich um eine Depression mit funktioneller Störung des Augenschlusses und um einen Patienten mit cervicaler Raumforderung. Bei den übrigen 24 Patienten war kein Curareeffekt nachzuweisen. 2mal verbesserte sich die FVC sogar leichtgradig.

Bei 10 von 12 gesunden Versuchspersonen blieb nach Injektion von 1mg Curare die FVC unverändert. 2 Probanden dieser Gruppe zeigten danach eine geringfügige Abnahme der FVC.

3.4.2 Veränderungen des Peak Flow (PF) in % des Sollwertes
(vgl. Abb.5 und Tab.8)

3.4.2.1 Myastheniepatienten

Bei 4 von 17 Myastheniepatienten blieb der Peak Flow (PF) nach Curareinjektion unverändert. Bei 6 Patienten kam es zu einer leichtgradigen, bei 4 Patienten zu einer mäßiggradigen und bei 3 Patienten zu einer hochgradigen Verschlechterung des PF. Im Mittel nahm der PF um 22,8% des Sollwertes ab.

In der Gruppe mit okulärer Myasthenie zeigten 2 von 8 Patienten nach 1mg Curare keine Veränderung des PF. Bei den übrigen 6 Patienten kam es nach 0,1mg bis 1mg Curare 5mal zu einer geringgradigen und 1mal zu einer hochgradigen Verschlechterung des PF. Durchschnittlich nahm der PF um 14% des Sollwertes ab.

Bei den 6 Patienten mit leichter generalisierter Myasthenie genügten 0,15mg bis maximal 0,45mg Curare um 1mal eine geringfügige, 4mal eine mäßiggradige und 1mal eine hochgradige Verschlechterung des PF hervorzurufen. Die mittlere Abnahme des PF betrug 31,5%.

2 von 3 Patienten in klinischer Remission zeigten nach 1mg Curare keine Veränderung des PF. Bei 1 Patienten kam es nach einer Curaredosis von 0,7mg zu einer hochgradigen Verschlechterung des PF. Im Mittel nahm der PF um 27,8% des Sollwertes ab.

3.4.2.2 Vergleichskollektiv

Nach Verabreichung von 1mg Curare veränderte sich der PF bei 17 von 26 Patienten mit nichtmyasthenen Schwächesymptomen nicht wesentlich. Bei 9 Patienten wurde eine geringfügige Abnahme des PF gefunden.

Bei 11 von 12 gesunden Probanden blieb der PF unter Curarebelastung unverändert oder nahm 1mal leicht zu. Lediglich 1 Proband zeigte eine geringfügige Verschlechterung des PF. Im Mittel veränderte sich der PF des Vergleichskollektivs kaum.

% des Soll-wertes	okuläre Myasthe-nie	leichte general. Myasthe-nie	schwere general. Myasthe-nie	Remis-sion	Gesamth. aller Myasthe-niker	gesunde Kontroll-gruppe
	n = 9	n = 28	n = 5	n = 4	n = 46	n = 20
> 90%	11,1%	7,2%		25%	8,7%	90%
70-90%	77,8%	35,7%		25%	39,1%	10%
50-70%	11,1%	46,4%	20%	50%	37 %	
< 50%		10,7%	80%		15,2%	
$\bar{x}$	83,3%	67,9%	43%	76,4%	68,9%	99,8%
s	±7,9%	±14%	±9,4%	±14,6%	±16,5%	±8,7%

Tabelle 1: Ruhewerte der forcierten Vitalkapazität in % des Sollwertes

% des Soll-wertes	okuläre Myasthe-nie	leichte general. Myasthe-nie	schwere general. Myasthe-nie	Remis-sion	Gesamth. aller Myasthe-niker	gesunde Kontroll-gruppe
	n = 9	n = 28	n = 5	n = 4	n = 46	n = 20
> 90%	55,6%	28,6%	20%	75%	37%	90%
70-90%	33,3%	46,4%	20%	25%	39,1%	10%
50-70%	11,1%	17,9%	20%		15,2%	
< 50%		7,1%	40%		8,7%	
$\bar{x}$	90,1%	82,1%	70%	102,9%	84,1%	109,5%
s	±13,5%	±22,6%	±33,3%	±24,4%	±23,3%	±18,6%

Tabelle 2: Ruhewerte des Peak Flow in % des Sollwertes

Ruhewerte: > 90% : Normbereich
70-90% : leichte Einschränkung der Ruhewerte
50-70% : mäßige Einschränkung der Ruhewerte
< 50% : schwere Einschränkung der Ruhewerte

$\bar{x}$ = mittlerer Ruhewert der einzelnen Gruppen in % des Sollwertes
s = Standardabweichung

Veränderung der FVC in% des Soll-wertes	okuläre Myasthe-nie	leichte general. Myasthe-nie	schwere general. Myaste-nie	Remission	Gesamtheit aller Myasthenie-patienten	Patienten ohne Myasthenie	gesunde Kontroll-gruppe
	n = 5	n = 26	n = 5	n = 2	n = 38	n = 13	n = 12
> +20%		19,2%	60%		21,1%		
+5 bis +20%		57,7%	40%		44,7%	7,7%	
-5 bis + 5%	80%	19,2%		50%	26,3%	84,6%	91,7%
< -5%	20%	3,9%		50%	7,9%	7,7%	8,3%
Mittlere Veränderung	+0,6%	+10,4%	+26,6%	-2,8%	+10,6%	+1,2%	-0,5%
Standard-abweichung	±4,6%	± 8,9%	±16,3%	±8,5%	±12%	±3,1%	±5,9%

Tabelle 3: Veränderungen der forcierten Vitalkapazität nach i.v.Gabe von 10mg Tensilon. Der Zeitraum zwischen der letzten Mestinonmedikation und dem Tensilon-Test beträgt mindestens 8, zumeist 14 Stunden und mehr.

Veränderung der FVC: > +20% : deutliche Verbesserung
+ 5 bis +20% : leichte Verbesserung
- 5 bis + 5% : keine Veränderung
< - 5% : Verschlechterung

Veränderung des PF in % des Soll-wertes	okuläre Myasthe-nie	leichte general. Myasthe-nie	schwere general. Myasthe-nie	Remission	Gesamtheit aller Myasthenie-patienten	Patienten ohne Myasthenie	gesunde Kontroll-gruppe
	n = 5	n = 26	n = 5	n = 2	n = 38	n = 13	n = 12
> +20%		11,5%	60%		15,8%		
+5 bis +20%		42,4%	20%		31,6%	38,5%	8,3%
-5 bis + 5%	60%	34,6%	20%	50%	36,8%	46,1%	66,7%
< -5%	40%	11,5%		50%	15,8%	15,4%	25%
Mittlere Veränderung	-0,5%	+6,8%	+17%	-5%	+6,6%	+1%	-2,9%
Standard-abweichung	±5,6%	±10%	±11%	±0,4%	±10,6%	±8,3%	±8,8%

Tabelle 4: Veränderungen des Peak Flow nach i.v. Injektion von 10mg Tensilon. Der Zeitraum zwischen der letzten Mestinonmedikation und dem Tensilon-Test beträgt mindestens 8, zumeist 14 Stunden und mehr.

Veränderungen des PF: > +20% : deutliche Verbesserung
+5 bis +20% : leichte Verbesserung
-5 bis +5% : keine Veränderung
< -5% : Verschlechterung

Veränderung der FVC in % des Sollwertes	nach Absetzen der Mestinonmedikation n = 8	unter Mestinon-therapie n = 8
deutliche Verbesserung um mehr als 20%	37,5%	12,5%
leichte Verbesserung um 5 - 20%	62,5%	25 %
keine Veränderung	---	62,5%

Tabelle 5: Vergleich der Veränderungen der forcierten Vitalkapazität nach Tensilon-Geabe:
1. nach Absetzen der Mestinonmedikation,
2. unter Mestinontherapie.

Veränderung des PF in % des Sollwertes	nach Absetzen der Mestinonmedikation n = 8	unter Mestinon-therapie n = 8
deutliche Verbesserung um mehr als 20%	25%	12,5%
leichte Verbesserung um 5 - 20%	50%	25 %
keine Veränderung	25%	12,5%
leichte Verschlechterung um -5% bis -10%	---	50 %

Tabelle 6: Vergleich der Veränderungen des Peak Flow nach Tensilongabe:
1. nach Absetzen der Mestinonmedikation,
2. unter Mestinontherapie.

Veränderung der FVC in % des Sollwertes	okuläre Myasthenie	leichte general. Myasthenie	Remission	Gesamtheit aller Myastheniker	Patienten ohne Myasthenie	gesunde Kontrollgruppe
	n = 8	n = 6	n = 3	n = 17	n = 26	n = 12
> -5%	37,5%			17,6%	92,3%	83,3%
-5 bis -20%	25%	66,7%	66,7%	47,2%	7,7%	17,6%
-20 bis -40%	25%	16,6%		17,6%		
< -40%	12,5%	16,6%	33,3%	17,6%		
$\bar{x}$	-16,8%	-22,8%	-23,7%	-20,1%	+1%	+0,7%

Tabelle 7: Veränderungen der forcierten Vitalkapazität nach Injektion von 0,1 - 1mg Methyl-Curarin-HAF^{R}.

Veränderung der FVC:

> -5% : keine Veränderung bis geringfügige Verbesserung (max. +10%)
-5 bis -20% : geringgradige Verschlechterung
-20 bis -40% : mäßiggradige Verschlechterung
< -40% : hochgradige Verschlechterung

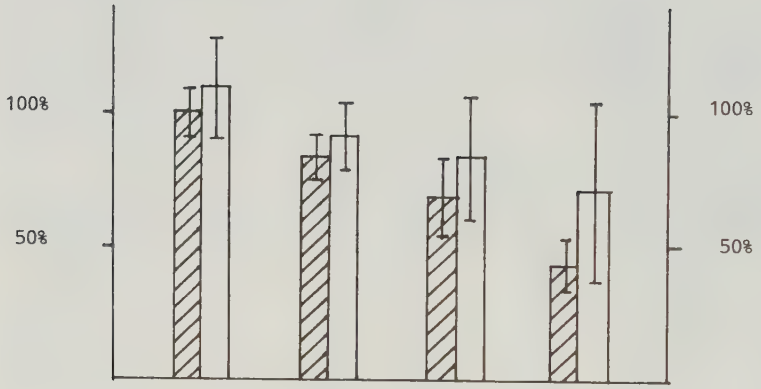
$\bar{x}$ = mittlere Veränderung der einzelnen Gruppen in % des Sollwertes

Veränderung des PF in % des Sollwertes	okuläre Myasthenie	leichte general. Myasthenie	Remission	Gesamtheit aller Myastheniker	Patienten ohne Myasthenie	gesunde Kontrollgruppe
	n = 8	n = 6	n = 3	n = 17	n = 26	n = 12
> -5%	25%		67%	23,5%	65,4%	91,7%
- 5 bis -20%	62,5%	16,7%		35,3%	34,6%	8,3%
-20 bis -40%		66,6%		23,5%		
< -40%	12,5%	16,7%	33%	17,7%		
$\bar{x}$	-14,4%	-31,5%	-27,8%	-22,8%	-2,3%	-0,7%

Tabelle 8: Veränderungen des Peak Flow nach Injektion von 0,1 - 1mg Methal-Curarin-HAF^{R}.

Veränderungen der FVC und des PF:

> -5% : keine Veränderung bis geringfügige Verbesserung (max.+10%)
-5 bis -20% : geringgradige Verschlechterung
-20 bis -40% : mäßiggradige Verschlechterung
<-40% : hochgradige Verschlechterung
$\bar{x}$ = mittlere Veränderung der einzelnen Gruppen in % des Sollwertes



MYASTHENIE

gesunde Kontroll-gruppe	okulär	leicht	schwer
n = 20	n = 9	n = 28	n = 5

Abb.: 1 Ruhewerte in % des Sollwertes ($\bar{x} \pm s$)

Vitalkapazität

Peak Flow

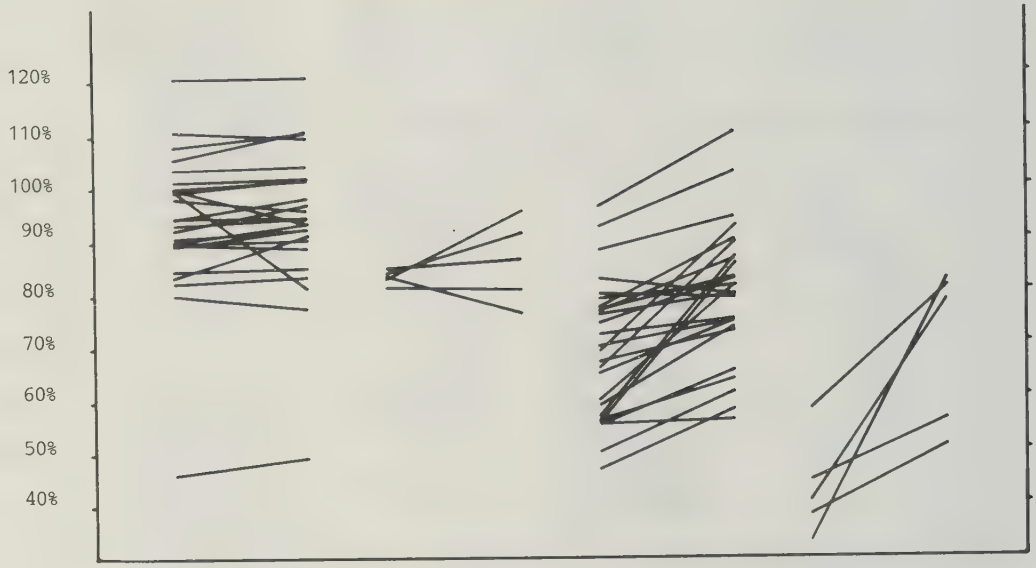


Abb. 2: Änderung der forcierten Vitalkapazität in % des Sollwertes nach Injektion von 10mg Tensilon

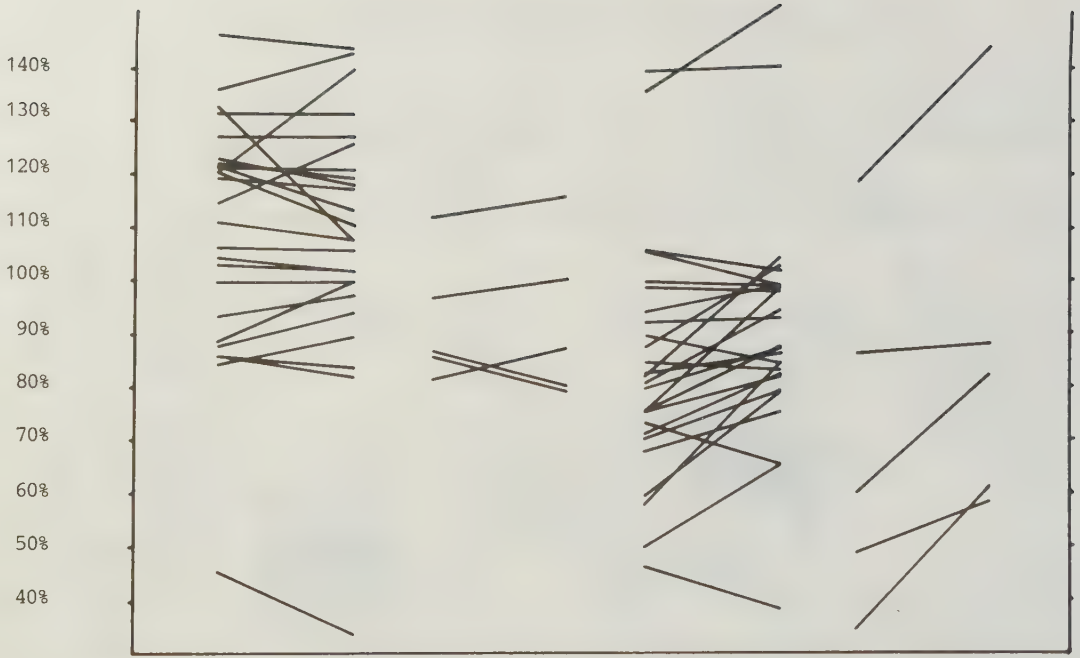


Abb. 3: Änderung des Peak Flow in % des Sollwertes nach Injektion von 10mg Tensilon

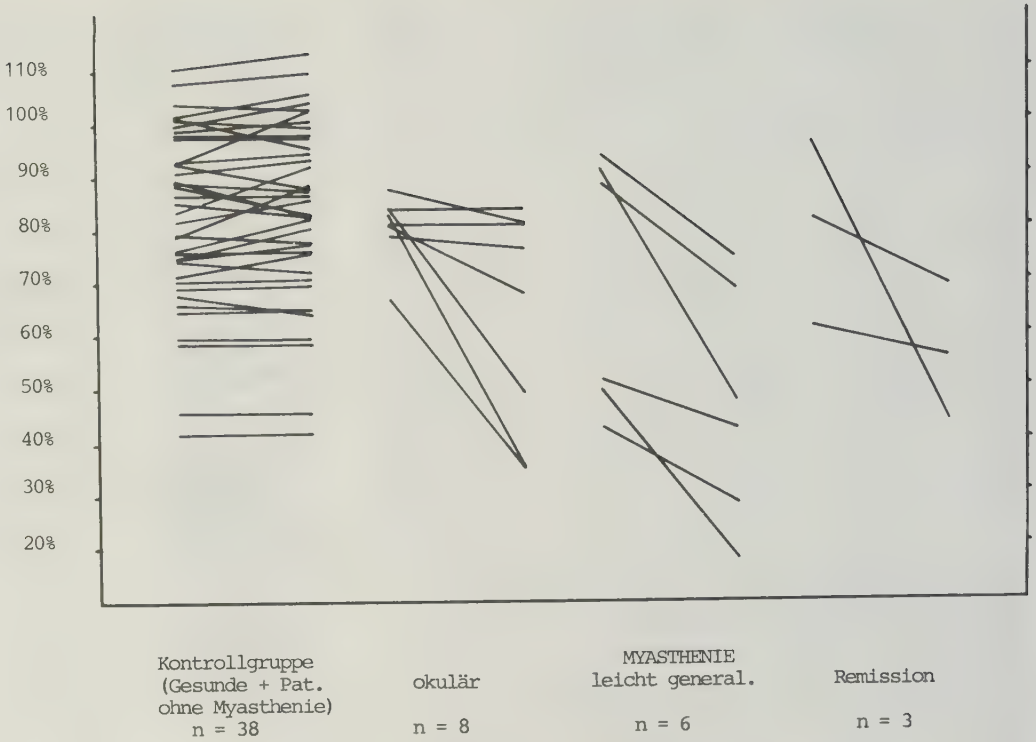


Abb. 4: Änderung der forcierten Vitalkapazität in % des Sollwertes nach Injektion von Methyl-Curarin-HAF

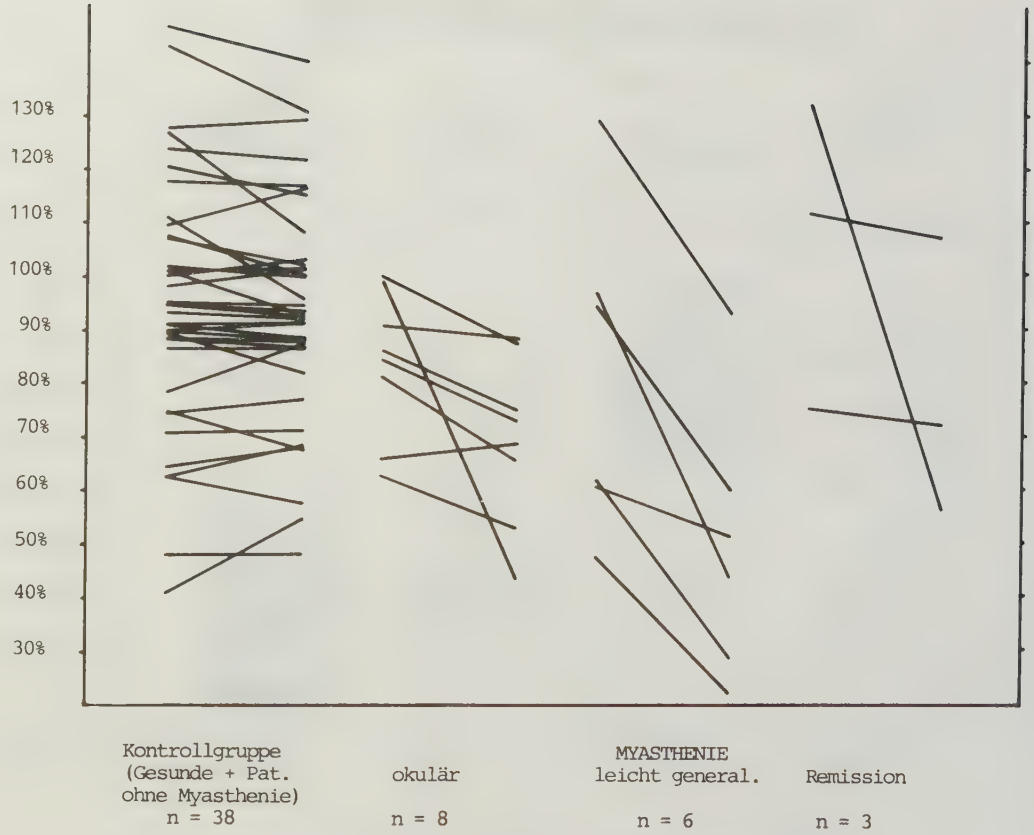


Abb. 5 : Änderung des Peak Flow in % des Sollwertes nach Injektion von Methyl-Curarin-HAF

4. DISKUSSION

4.1 Allgemeines zur Physiologie und Pathophysiologie der Lungenventilation

Eine intakte Lungenfunktion ist Voraussetzung, um den Sauerstoffbedarf des Organismus zu decken, das Kohlendioxid angemessen abzurauchen und den Säure-Basen-Haushalt - zusammen mit anderen Regulationsmechanismen - im Gleichgewicht zu halten. Sie umfaßt die Ventilation, die Verteilung des Atemzugvolumens auf Lungenparenchym und Luftwege, die Diffusion der Atemgase durch die alveolo-kapilläre Membran und die Lungenzirkulation.

Die Ventilation hängt in der Inspirationsphase wesentlich von der Funktionstüchtigkeit der Atemmuskulatur (Zwerchfell, Mm. intercostales externi) ab. Als wirkungsvollster und wichtigster Atemmuskel bestreitet das Zwerchfell in Ruhe etwa 60% des Volumenwechsels der Atmung. Die Exspiration in Ruhe geschieht größtenteils passiv. Unter Belastung treten zusätzlich Atemmuskeln in Funktion. Zu den auxiliären Inspirationsmuskeln zählen alle Muskeln, die an Schultergürtel, Kopf oder Wirbelsäule ansetzen und in der Lage sind, die Rippen zu heben (M. pectoralis maior und minor, Mm. scaleni, M. sternocleidomastoideus, M. serratus anterior). Als auxiliäre Exspirationsmuskeln dienen vor allem die Bauchmuskeln, die die Rippen herabziehen und als Bauchpresse Eingeweide und Zwerchfell nach oben drängen, sowie die Mm. intercostales interni und die Mm. quadratus lumborum und iliocostalis lumborum.

Untergeordnete Einflußgrößen bezüglich der Ventilation sind Dehnbarkeit, Beweglichkeit und Form des Thoraxskelettes, die Gleitfähigkeit der Pleurablätter, die Elastizität der Lungen, die Oberflächenspannung der Alveolen und der Strömungswiderstand in den Luftwegen.
Unter pathologischen Bedingungen entstehen obstruktive und restriktive Lungenfunktionsstörungen.
Die obstruktive Ventilationsstörung ist durch eine Einengung der Atemwege und damit einer Erhöhung des Strömungswiderstandes gekennzeichnet (z.B. bei Asthma bronchiale). Charakteristisch ist die Behinderung der forcierten Exspiration, erkennbar an einer verminderten exspiratorischen 1-Sekundenkapazität (unter 70% des Sollwertes) bei weitgehend normaler Vitalkapazität.

Bei der restriktiven Ventilationsstörung ist die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge eingeschränkt. Dies kann pulmonal (z.B. bei Lungenfibrosen) oder extrapulmonal (z.B. bei Versteifung des Brustkorbes, bei Schwäche der respiratorischen Muskulatur) bedingt sein. Die Störung äußert sich in einer herabgesetzten Vitalkapazität (unter 70% des Sollwertes) bei einem normalen Verhältnis von 1-Sekundenkapazität zur Vitalkapazität. (KEIDEL, 1975; MATTHYS, 1974; HERZOG, 1977; PRIMER und LUTGEN, 1977).

Die Atemfunktionsstörung bei neuromuskulären Erkrankungen der Atemmuskulatur kann als eine extrapulmonal bedingte, restriktive Ventilationsstörung aufgefaßt werden. Sind die Patienten nicht in der Lage, vollständig zu inspirieren oder zu exspirieren, ist eine verminderte Vitalkapazität zu erwarten. Es können auch dynamische Parameter wie z.B. die Spitzengeschwindigkeit beim Atemstoß herabgesetzt sein. Dies gilt für alle neuromuskulären Erkrankungen, bei denen die Atemmuskulatur mit betroffen ist (LUKAS und PLUM, 1952; AFFELDT und COLLIER, 1955; MILLER et al., 1957; STONE und KELTZ, 1963; HAPKE et al., 1972).

4.2 Die Ventilationsstörung bei Myasthenie - Atemkrisen

Bei der Myasthenie, für die eine unter Belastung zunehmende Schwäche der Muskulatur charakteristisch ist, kann sich die Ventilationsstörung unter rasch aufeinanderfolgenden Belastungen der Atemmuskulatur - z.B. bei einem Hustenanfall nach Aspiration - lebensbedrohlich verstärken. Ebenfalls zu akuten lebensbedrohlichen Atemkomplikationen im Rahmen einer myasthenen Krise kommt es nach ungewöhnlichen körperlichen Anstrengungen, unter emotionalem Streß, nach Einnahme myasthenieverstärkender Medikamente oder im Verlaufe akuter Infekte. Eine myasthene Krise kann sich jedoch auch schleichend entwickeln, wenn trotz ständiger Erhöhung der Mestinon-Dosis die Muskelleistung nicht entsprechend zunimmt ("insensitive Myasthenie") (HERTEL et al., 1978). Bei der cholinergen Krise wird die Ateminsuffizienz sowohl durch den Depolarisationsblock an den Synapsen der Atemmuskulatur als auch durch die muskarinischen Nebenwirkungen wie Hypersekretion und Bronchospasmus verursacht.

Krisengefährdete Patienten gehören hauptsächlich der Gruppe der schweren generalisierten Myasthenie an. Krisengefährdet ist jedoch jeder Patient

mit einer generalisierten Myasthenie, der trotz ausreichender Einstellung mit Cholinesterasehemmern und trotz sonst guter Muskelkraft insbesondere unter Belastung bulbäre Symptome oder Ventilationsstörungen erkennen läßt. Zurückliegende Atemkrisen fordern ebenfalls besondere Aufmerksamkeit. Die Letalität der Myasthenie ist ganz überwiegend durch ein Versagen der Atemmuskulatur bedingt (KRÄMER, 1977). Sie beträgt bei schwerer generalisierter Myasthenie unter rein symptomatischer Behandlung 40-60%. Doch auch von den medikamentös gut kompensierten Myasthenikern sterben noch rund 10% eines plötzlichen, unvermuteten Todes (ERBSLÖH, 1974). Durch die Fortschritte der Intensivmedizin und der notärztlichen Versorgung, aber auch durch die zunehmende Verbreitung der kausalen immunsuppressiven Therapie konnte die Letalität der Myasthenia gravis in den letzten Jahren wesentlich gesenkt werden (HERTEL, 1977). Einer myasthenen Atemkrise gehen - auch wenn sie unter plötzlichen Belastungen akut einsetzt - zumeist bereits länger bestehende Atemfunktionsstörungen voraus. Um solche Störungen möglichst frühzeitig zu erfassen und ihren weiteren Verlauf einzuschätzen, ist es notwendig, die Lungenfunktionsprüfung regelmäßig bei allen Myastheniepatienten durchzuführen. Eine ausführliche "große Spirometrie" ist nur unter großem technischen Aufwand möglich und eignet sich deshalb nur für besondere Fragestellungen. Dagegen erweist sich die "kleine Spirometrie", die eine Unterscheidung zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen erlaubt, für die routinemäßige, häufige Anwendung als geeignet und ausreichend.

4.3 Diskussion der Methode

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Spirometriegerät Spirotron^{R} (Drägerwerk, Lübeck) eingesetzt. Besondere Vorzüge dieses Gerätes erleichterten die technische Durchführung des forcierten Spirogramms. Die einfache Bedienung und die schnelle präzise Auswertung ermöglichten eine rasche Wiederholung der Einzelmessungen. Aufgrund seiner handlichen Größe ließ sich das Gerät mühelos transportieren. Die Verwendung von Einmal-Sensoren erlaubte eine hygienisch einwandfreie und wartungsarme Handhabung. Jedoch bereitete die relativ große, kreisrunde Öffnung des Sensors einigen Patienten mit faciopharyngealer Schwäche Schwierigkeiten. Sie hatten Mühe, das Mundstück vollständig mit den Lippen abzuschließen und mußten zusätzlich ihre Hände zu Hilfe nehmen. Als Nachteil erwies sich ebenfalls die Tatsache, daß die Messung der einzelnen Parameter stark

von der Mitarbeit des Patienten abhängig war. Durch vorheriges Üben und kräftiges Anspornen von seiten des Untersuchers konnten im allgemeinen konstante Meßwerte auch bei wiederholter Prüfung erzielt werden. Einzelne, spontane, unregelmäßige Schwankungen der Einzelmeßwerte waren sicher auf mangelnde Kooperation zurückzuführen. Ein diesbezüglicher Korrekturfaktor war dadurch gegeben, daß bei der Auswertung nur der Mittelwert herangezogen wurde.

Üblicherweise wird bei der Durchführung der kleinen Spirometrie der jeweils beste erreichte Wert zur Bewertung herangezogen. Bei der vorliegenden Untersuchung über die Lungenfunktion bei Myasthenia gravis schien jedoch die Auswertung einer Serie von Einzelwerten einen besseren Eindruck über die tatsächliche Situation zu geben.

Um einen Vergleich bei verschiedenen Patienten zu ermöglichen, wurden die gemessenen Ruhewerte auf standardisierte Sollwerte bezogen (MORRIS, 1971; KORY und CALLAHAN, 1961). Bei der Berechnung des Sollwertes wurden Alter, Körpergröße und Geschlecht berücksichtigt, jedoch zusätzliche Einflußfaktoren wie z.B. Gewicht oder Rauchgewohnheiten vernachlässigt. Äußere Einflußgrößen wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck wurden bei dem verwendeten Spirometriesystem elektronisch korrigiert (BTPS-Korrektur). Infolge der biologischen Variabilität können Schwankungen von $\pm$ 10% des Sollwertes noch als innerhalb des Normbereichs liegend angesehen werden (SCHMIDT und NERGER, 1976). Eine Einteilung nach Schweregraden der Lungenfunktionsstörung muß die biologische Schwankungsbreite berücksichtigen. Die vorliegende Einteilung in eine leichte (70-90% des Sollwertes), mäßige (50-70% des Sollwertes) und schwere Einschränkung (unter 50% des Sollwertes) der Atemparameter entspricht der klinischen Erfahrung anderer Autoren (Sonderdruck MT 33 von Dräger), ist letztlich jedoch willkürlich.

4.4 Diskussion der Ergebnisse

Aufgrund des restriktiven Charakters der myasthenen Atemstörung zeigten hauptsächlich der exspiratorische Peak Flow (PF) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) bedeutsame Veränderungen. Die übrigen forcierten exspiratorischen Parameter ($FEV_{0,5}$, FEV_1, FEV_3, $FEV_{0,5\%}$, $FEV_{1\%}$, $FEV_{3\%}$) sind vor

allem bei obstruktiven Ventilationsstörungen eingeschränkt. Sie wurden in der vorliegenden Studie lediglich mitregistriert. Dadurch konnten zusätzlich vorliegende obstruktive Ventilationsstörungen zuverlässig ausgeschlossen oder bestätigt werden.

Insgesamt wiesen 90% aller Myastheniepatienten eine verminderte forcierte Vitalkapazität auf. Dabei ergab sich bei circa 50% der Patienten eine mäßige oder schwere Einschränkung der FVC. Der Peak Flow (PF) war bei 60% aller Myastheniker herabgesetzt. Davon wurde bei 25% der Patienten ein mäßig bis stark reduzierter PF gefunden. Wie erwartet, zeigten die Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie am häufigsten Ventilationsstörungen. Das Ausmaß dieser Störungen korrelierte weitgehend mit dem Schweregrad der Erkrankung. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Ruhemessung die Vermutung, daß nicht nur bei schwerer generalisierter Myasthenie eine Atemfunktionsstörung besteht, sondern daß bereits bei leichter generalisierter, eventuell sogar bei klinisch okulär erscheinender Myasthenie eine Einschränkung der Atemfunktion vorliegen kann. Diese Störung war weder den betroffenen Patienten mit leichter Myasthenie bewußt, noch war sie bei der klinischen Untersuchung zu bemerken.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BERGER und KUNZE (1977). Sie konnten bei 62% von 39 Myastheniepatienten mit unterschiedlicher Symptomatik (okulär bis schwer generalisiert) eine Herabsetzung der Vitalkapazität um mehr als 20% und bei 54% der Patienten eine Herabsetzung des Hustenstoßes um mehr als 20% nachweisen. Bei dieser Untersuchung lag die letzte Cholinesterasehemmer-Gabe jeweils 1,5 Std. zurück. Die Ruhewerte der vorliegenden Studie wurden nach wesentlich längeren Therapiepausen gemessen.

MAGYAR et al. (1979) konnten in ihren umfangreichen spirometrischen Untersuchungen an 25 Myasthenikern aller Stadien ebenfalls eine durchschnittliche Einschränkung der Vitalkapazität um circa 30% feststellen. Das Ausmaß der Einschränkung war bei krisengefährdeten Patienten (-32% des Sollwertes) jedoch nicht wesentlich niedriger als bei nicht krisengefährdeten (-28% des Sollwertes). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit veränderte sich in ihrer Untersuchung die Vitalkapazität nach Tensilon-Gabe kaum (+3,6%). Sie werteten dies als Hinweis, daß - außer in Fällen von akuten Atemkrisen - die Einschränkung der Vitalkapazität nicht nur

auf einer myasthenen, mit Tensilon zu bessernden Muskelschwäche beruht, sondern auch in beträchtlichem Ausmaße auf einen allgemeinen Mangel an körperlichem Training zurückzuführen ist. Die Diskrepanz zu den eigenen Ergebnissen läßt sich aber auch durch die unterschiedliche Meßtechnik erklären. Während in der vorliegenden Untersuchung die forcierte Vitalkapazität gemessen wurde, registrierten MAGYAR et al. die Vitalkapazität - nach dem herkömmlichen Verfahren in der großen Spirometrie - bei langsam durchgeführter Atmung.

KRÄMER (1971) fand in seinen Lungenfunktionsuntersuchungen an 44 Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (darunter 20 Myastheniepatienten mit überwiegend leichter Symptomatik) eine regelmäßig verminderte Vitalkapazität, die jedoch selten extrem erniedrigt war und durchschnittlich 70% des Sollwertes betrug. Er kommt zu dem Schluß, daß die Bestimmung der Vitalkapazität für die Beurteilung der respiratorischen Leistung in der Regel nicht entscheidend sein kann, denn er beobachtete sowohl Patienten mit normaler Vitalkapazität und Zeichen der respiratorischen Insuffizienz als auch Patienten mit extrem niedriger Vitalkapazität und trotzdem ausreichender alveolärer Ventilation. Als besonders empfindliche Parameter schätzt er die forcierten inspiratorischen und exspiratorischen Volumina und den Atemgrenzwert ein, den er selbst bei einigen Patienten mit normaler Vitalkapazität deutlich erniedrigt fand. Er hält diese Parameter - nach Ausschluß pulmonaler Erkrankungen - für geeignet, eine klinisch latente Beeinträchtigung der Atemmuskulatur selbst dann aufzuzeigen, wenn bis dahin lediglich das Elektromyogramm auf eine generalisierte neuromuskuläre Störung hinweist. MAGYAR et al. konnten dagegen nur bei Patienten in schlechtem Zustand einen signifikant herabgesetzten Atemgrenzwert feststellen.

Unter den vielen Atemparametern, die MAGYAR et al. testeten, zeigten die maximalen inspiratorischen Stromstärken sowie der maximale transpulmonale und der maximale respiratorische Druck die stärksten pathologischen Veränderungen. MAGYAR et al. halten sie deshalb für die sensibelsten und damit geeignetesten Parameter, um eine respiratorische Muskelschwäche zu beurteilen.

GIBSON et al. (1977) fanden in ihrer Untersuchung an 7 Patienten mit hochgradiger Atemmuskelschwäche bis -paralyse (darunter 1 Myastheniker, schwer generalisiert), daß der maximale transpulmonale Druck und die statische exspiratorische Compliance am stärksten erniedrigt waren. Jedoch ergab sowohl die Studie von Magyar als auch von Gibson, daß andere Parameter wie z.B. die Vitalkapazität oder der Peak Flow ebenfalls deutlich beeinträchtigt waren.

Faßt man die in der Literatur dargestellten und oben diskutierten Ergebnisse zusammen (BERGER und KUNZE, GIBSON, KRÄMER, MAGYAR et al.), so bestätigt sich, daß die kleine Spirometrie im Sinne des forcierten Spirogramms völlig ausreichende Befunde für die Beurteilung der Lungenfunktionsstörung bei neuromuskulären Erkrankungen liefert.

In der vorliegenden Studie ergibt ein Vergleich der beiden Parameter FVC und PF, daß die FVC stärker beeinträchtigt war als der PF und die Streuung der Gruppenmittelwerte bezüglich der FVC geringer war als die des PF. Ebenso war nach Tensilongabe die Zunahme der FVC häufiger und ausgeprägter als die Zunahme des PF. Dies spricht dafür, daß - unter den Bedingungen dieser Untersuchung - die FVC als ein genauerer Indikator für eine myasthene Ventilationsstörung anzusehen ist als der PF. Der PF ist als dynamischer Parameter in stärkerem Maße als die FVC leistungsabhängig. Man hätte deshalb eine stärkere Einschränkung des PF erwarten können als es der Fall war. Dies ist ein Hinweis dafür, daß die Atemmuskulatur des Myasthenikers zu einem einzelnen forcierten Hustenstoß noch relativ gut fähig ist und ein Abfall der Leistung erst nach mehreren Atemstößen kurz hintereinander - wie z.B. bei einem Hustenanfall - eintritt. Dieses Phänomen wurde in Einzelfällen untersucht, bei denen der Meßvorgang in sehr kurzen Abständen (20 Sek.) wiederholt wurde. Dabei war eine zunehmende Abnahme sowohl des PF als auch der FVC zu beobachten. Eine diesbezügliche systematische Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Der im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gewählte Abstand von 1 Minute reichte im allgemeinen zur Erholung aus, so daß kein oder nur ein geringer Belastungseffekt zu beobachten war.

Die alleinige Betrachtung der Ruhewerte reicht für die Beurteilung einer Ventilationsstörung bei Myasthenie nicht aus. Andere, nicht myastheniebe-

dingte Ventilationsstörungen wie z.B. die restriktive Störung beim Lungenemphysem können schlecht abgegrenzt werden. Deshalb wurde das forcierte Spirogramm nach Injektion von 10mg Tensilon + 0,5mg Atropin wiederholt. Deutliche Verbesserungen nach Tensilon bestätigen einen myasthenen Befall der Atemmuskulatur. In dieser Untersuchung nahm die FVC bei etwa 65%, der PF bei etwa 45% aller Myastheniepatienten zu. Die Zunahme der FVC und des PF beschränkte sich auf Patienten mit leichter oder schwerer generalisierter Myasthenie, wobei sie bei letzteren erwartungsgemäß ausgeprägter war. In einem Fall von schwerer generalisierter Myasthenie nahm die FVC fast um die Hälfte des Sollwertes zu.

In geringem Ausmaß kann ein Trainingseffekt eine Rolle spielen. Geringfügige Verbesserungen der Werte in den beiden Kontrollgruppen (Patienten ohne Myasthenie, gesunde Probanden) können damit erklärt werden. Verschlechterungen nach Tensilon können auf eine bestehende Überdosierung hinweisen, sie können jedoch auch auf den muskarinartigen Nebenwirkungen des Tensilons, Bronchialsekretion und Bronchospasmus, beruhen. Trotz zusätzlicher Atropingabe konnte dieser Nebeneffekt nicht immer vollständig unterdrückt werden. Eine besonders krasse Verminderung der FVC um - 18% und des PF um - 25% konnte bei einem gesunden Probanden registriert werden. In allen Gruppen - bis auf die schwer generalisierten Myastheniker - fanden sich jeweils 1 bis 3 Personen, bei denen ebenfalls eine geringe Verschlechterung der Atemparameter festzustellen war. Bei einem leicht generalisierten Patient konnte die Verschlechterung auf eine vorausgegangene, längerfristige cholinerge Überdosierung zurückgeführt werden. Bei den übrigen kann eine verstärkte Bronchialsekretion und Bronchospasmus angenommen werden. In einigen Fällen führte die rasche i.v. Gabe von Tensilon zu so unangenehmen vegetativen Nebenwirkungen (Schwindel, Hypersalivation, Augendruck), daß die Mitarbeit der Patienten vorübergehend nicht optimal war. Eine Verschlechterung der Parameter unter Tensilon dürfte teilweise auch durch dieses Phänomen verursacht sein.
Der PF nahm häufiger und stärker ab als die FVC, was aufgrund der obstruktiven Veränderungen der Bronchen zu erwarten war.

MAGYAR et al. beobachteten in ihrer Untersuchung in verstärktem Maße und häufiger Tensilonnebenwirkungen. Sie verabreichten das Tensilon (10mg) allerdings ohne Atropinzugabe. Der PF zeigte im Mittel eine geringe Ab-

nahme (-4,5%), ebenso alle exspiratorischen forcierten Volumina. Die mittlere Zunahme der Resistance (Atemwiderstand) um 50% infolge Bronchialsekretion und Bronchospasmus überdeckte somit hinsichtlich der exspiratorischen forcierten Parameter eine mögliche positive Tensilonwirkung. Jedoch war bei sämtlichen inspiratorischen Volumina eine mittlere Zunahme von etwa 15-25% des Sollwertes zu verzeichnen. Eine signifikante Besserung der Vitalkapazität war - wie bereits weiter oben erwähnt - nicht zu bemerken.

Dagegen konnten KUNZE und BERGER nach Verabreichung von nur der halben Menge (5mg) Tensilon ohne Atropin bezüglich der Vitalkapazität als auch des Hustenstoßes zumeist positive aber auch mehrere negative Tensiloneffekte feststellen.

Der Vergleich der Tensilon-Tests mit oder ohne vorherige Cholinesterasehemmer-Therapie zeigt folgendes: Wurde zuvor die Mestinontherapie abgesetzt, bewirkte das Tensilon bei allen Patienten eine leichte bis deutliche Verbesserung der FVC und des PF. Wurde dagegen zuvor eine nach klinischen Kriterien dosierte Mestinontherapie durchgeführt, trat nach Tensilongabe bei den leicht generalisierten Patienten hinsichtlich der FVC keine Veränderung, hinsichtlich des PF überwiegend eine Verschlechterung ein. Dies bedeutet, daß die Patienten eine ausreichende Mestinontherapie erhielten. Tensilon konnte keine zusätzliche Verbesserung,eher eine Verschlechterung herbeiführen. Dagegen bewirkte bei den 3 schwer generalisierten Myasthenikern das Tensilon - trotz vorheriger Mestinontherapie - eine weitere teilweise deutliche Besserung der Atemfunktion. Dies wäre ein Hinweis darauf, daß bezüglich der Atemmuskulatur die obere Grenze der Mestinondosierung noch nicht erreicht wurde. Erfahrungsgemäß ist bei symptomatischer Therapie mit Cholinesterasehemmern eine maximale Substitution nicht erforderlich und nicht sinnvoll (HERTEL et al., 1978).

Die beim Myastheniker zu beobachtende Curare-Überempfindlichkeit spiegelt sich in den Ergebnissen der Spirometrie in Kombination mit dem Curare-Test wider: Bei 4 Patienten mit okulärer Myasthenie, die die volle Testdosis von 1 mg Dimethyl-Curarin vertrugen, wurde 2mal eine geringe Abnahme des PF (bis -13%) und 1mal eine geringe Abnahme der FVC (-6%) fest-

gestellt. Die Serienreizung des Nervus axillaris unter Curarebelastung ergab jedoch bei keinem dieser Patienten einen Hinweis auf eine Generalisation. Geringfügige Abnahmen der FVC und - häufiger noch - des PF, wie sie auch in den Vergleichskollektiven zu beobachten waren, sind nicht als sichere Hinweise auf eine sekundäre Generalisation anzusehen. Bei den übrigen 4 Patienten mit klinisch rein okulärer Myasthenie kam es nach 0,1-0,7mg Dimethyl-Curarin zu einer sekundären generalisierten Muskelschwäche. Dies zeigte sich sowohl elektromyographisch am M.deltoideus als auch in der zumeist deutlichen Verschlechterung der Atemfunktion. Besonders eindrucksvoll war in 1 Fall eine Atemdepression der FVC und des PF um etwa 50% des Sollwertes. Bei den Patienten mit leicht generalisierter Myasthenie trat in jedem Fall eine Verschlechterung der FVC und des PF ein. Es genügten geringere Curaremengen (maximal 0,45mg) als bei den okulären Myasthenikern, um eine im Mittel deutlich stärkere Abnahme der Atemparameter zu erzielen. Bei 2 der 3 Patienten in Remission bewirkte die volle Testdosis von 1 mg Dimethyl-Curarin keine oder nur eine geringe Verschlechterung der Atemparameter. Die Serienreizung ergab 1mal mit einem Dekrement von 10% einen Grenzbefund, 1mal jedoch einen deutlichen Amplitudenabfall des Muskelaktionspotentials. Klinisch kam es dabei erstaunlicherweise zu keinerlei Muskelschwäche. Bei dem 3. Patienten im Remission war von früher her eine große Curareempfindlichkeit bekannt. Nach 0,7mg Dimethyl-Curarin trat bei ihm eine gravierende Atemdepression um mehr als 50% auf. Dies zeigt ein eindeutiges, wenn auch subklinisches Fortbestehen der Myasthenie an.

Ähnliche spirometrische Untersuchungen in Kombination mit dem Curare-Test sind aus der Literatur nicht bekannt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die umfangreiche Literatur hinsichtlich einer Krisengefährdung bei Myasthenia gravis weist auf die Bedeutung hin, die einer myasthenen oder cholinergen Krise zukommt. Der Tod im Rahmen einer Krise ist fast immer auf ein Versagen der Atemmuskulatur zurückzuführen. Lebensbedrohliche Situationen können in jedem generalisierten Stadium der Myasthenie akut auftreten oder sich allmählich entwickeln. Eine möglichst frühzeitige Erfassung und prognostische Einschätzung von Atemfunktionsstörungen bei Myasthenia gravis ist deshalb wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurde bei 44 Myastheniepatienten aller Schweregrade im Rahmen der kleinen Spirometrie die forcierte Vitalkapazität und der Peak Flow überprüft. Die Messung wurde zunächst unter Ruhebedingungen durchgeführt und nach Gabe von Tensilon oder Dimethyl-Curarin-HAF wiederholt.

Folgendes konnte festgestellt werden:

1. Unter Ruhebedingungen liegen die forcierte Vitalkapazität und der Peak Flow bereits bei Patienten mit okulärer Myasthenie geringfügig, bei Patienten mit generalisierter Myasthenie eindeutig unter dem Normbereich. Oft bestand weder klinisch ein Anhalt für eine Ventilationsstörung noch klagten die Patienten über subjektive Atembeschwerden.
2. Die FVC zeigt - im Vergleich zum PF - eine stärkere Einschränkung und eine geringere Streubreite. Sie erweist sich damit als ein sensiblerer und aussagekräftigerer Parameter als der PF.
3. Die Besserung der Lungenfunktion nach Tensilon-Gabe bei der Mehrzahl der Patienten mit generalisierter Myasthenie bestätigt die myasthene Störung der Atemmuskulatur.
4. Die für den Myastheniker spezifische Curare-Überempfindlichkeit kann spirometrisch nachgewiesen werden. Unter Curarebelastung kann bei klinisch okulär erscheinender Myasthenie bereits ein latenter Befall der Atemmuskulatur aufgedeckt werden.

Aufgrund der möglichen Gefährdung in jedem Stadium der Myasthenie erscheint es sinnvoll, die Lungenfunktionsprüfung als festes Programm in die Diagnostik, Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung der Myasthenie einzubauen.
Das forcierte Spirogramm erlaubt eine einfache, schnelle und routinemäßig durchführbare Überprüfung der Atemfunktion. Es liefert zur Frage der Lungenfunktionsstörung bei Myasthenia gravis aussagefähige Befunde. Die Kombination mit dem Tensilon-Test und dem Curare-Test erhöht die diagnostische Sicherheit.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AFFELDT J.E., COLLIER C.R., CRANE M.G., FARR A.F.:
   Ventilatory aspects of poliomyelitis. Curr.Res.Anesth. Analg. 34, 41-53 (1955)

2. ALMON R.R., ANDREW C.G., APPEL S.H.:
   Serum globulin in Myasthenia gravis: inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. Science 186, 55-57 (1974)

3. APPEL S.H., ALMON R.R., LEVY N.:
   Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. N. Eng. J. Med. 293, 760-761 (1975)

4. BENNETT A.E., CASH P.T.:
   Curare as a diagnostic test for myasthenia gravis - curarization as an etiologic clue in the disease. Transactions of the American Neurological association 68, 102-106 (1942)

5. BENNETT A.E., CASH P.T.:
   Curare Sensitivity: A new diagnostic test and approach to causation.
   Arch. of Neurol. and Psychiat. 49, 537-547 (1943)

6. BERGER W., KUNZE W. und K.:
   Lungenfunktion.
   In: Myasthenia gravis ... S. 183-187 (siehe 18)

7. DRACHMANN D.B.:
   Myasthenia gravis. First and second part.
   New Engl. J. Med. 298, 136-142, 186-193 (1978)

8. EHRHARD / RUSCHIG:
   Arzneimittel I,Periphere Muskelrelaxantien 168-172 (1968)

9. EICHLER J.:
   Kompendium der Anaesthesiologie,
   Fischer-Verlag (1974)

10. ERBSLÖH F.:
    Muskelkrankheiten in: Differentialdiagnose neurologischer Krankheiten. von Bodechtel G. 815-850 (1974)

11. FAMBROUGH D.M., DRACHMAN D.B., SATYAMURTI S.:
    Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 182, 293-295 (1973)

12. GIBSON G.J., PRIDE N.B., NEWSOM J.D., LOH L.C.:
Pulmonary mechanics in patients with respiratory muscle weakness.
Americ. Review of Respiratory Disease 115, 389-395 (1977)

13. GREEFF K., KÖHLER E.:
Pharmakologische Beeinflussung der cholinergen Erregungsübertragung.
in: Pharmakologie und Toxikologie von Forth W., Henschler D., Rummel W. 88-105 (1975)

14. HAPKE E.J., MEAK J.C., JACOBS J.:
Pulmonary function in progressive muscular dystrophy.
Chest 61, 41 (1972)

15. HERTEL G., JANZEN R.W., LACHENMAYER L., MARQUETAND D., MERTENS H.G., RICKER K., SCHUMM F., SEITZ D., WEBELING E.:
Verlaufsbeobachtung nach Thymektomie in einer multizentrischen Studie.
in: Myasthenia gravis ... S. 227-236 (siehe 18)

16. HERTEL G., RICKER K.:
Der Curare-Test in der Diagnostik der Myasthenia gravis.
Dtsch. Med. Wschr. 102, 90-92 (1977)

17. HERTEL G., RICKER K.:
Kriterien des Therapieerfolges.
in: Myasthenia gravis... S. 198-204 (siehe 18)

18. HERTEL G., MERTENS H.G., RICKER K., SCHIMRIGK K.: (Hrsg.):
Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse.
Stuttgart: Thieme Verlag (1977)

19. HERTEL G., RICKER K., REUTHER P.:
Myasthenia gravis Diagnose und Therapie
in: Aktuelle Neurologie und Psychiatrie, Bd. 3, S. 106-124, Springer-Verlag (1978)

20. HERZOG H.:
Erkrankungen der Lunge und der Pleura.
in: Lehrbuch der Inneren Medizin von Gross R., Schölmerich P. (Hrsg.) Stuttgart: Schattauer-Verlag (1977) 5. Aufl.

21. KAO I., DRACHMAN D.B.:
Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis.
Science 195, 74-75 (1977)

22. KEIDEL W.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Stuttgart: Thieme Verlag (1975) 4. Aufl.

23. KOELLE B.G.:
Anticholinesterase Agents
in: The Pharmalogical Basis of Therapeutics von
Goodman L.S., Gilman A. (Hrsg.) S. 445-466 (1975)

24. KORY R.C., CALLAHAN R., BOREN H.G., SYNER J.C.:
The veterans administration army cooperative
study of pulmonary function:
I. Clinical spirometrie in normal man.
American Journal of Medicine 30, 243-258 (1961)

25. KRÄMER W.:
Atmungs- und Lungenfunktionsstörungen bei neuro-
muskulären Erkrankungen (Paresetyp der Ventilations-
störung) Europäische Hochschulschriften, Reihe VII,
Medizin Vol.10 (1971)

26. KRÄMER W.:
Intensivtherapie
in: Myasthenia gravis ... S. 187-190 (siehe 18)

27. LINDSTROM J.M., SEYBOLD M.E., LENNON V.A. et al.:
Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia
gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic
value. Neurology 26, 1054-1059 (1976)

28. LUKAS D.S., PLUM F.:
Pulmonary function in patients convalesting from
acute poliomyelitis with respiratory paralysis.
Amer. J. Med. 12, 388-390 (1952)

29. MAGYAR P., SZATHMARY I., SZOBOR A.:
Myasthenia gravis:
Lung-function studies without and with edrophonium
chloride.
European Neurology 18, 59-65 (1979)

30. MATTHYS H.:
Spirometrie
in: Fortbildung in Thoraxkrankheiten Bd. 6, S. 78-86
Stuttgart: Hippokrates Verlag (1974)

31. MERTENS H.G., BALZEREIT F., LEIPERT M.:
The treatment of severe myasthenia gravis with
immunosuppressive agents.
Neurology 2, 321-339 (1969)

32. MERTENS H.G., HERTEL G.:
Langzeittherapie mit Zytostatika.
in: Myasthenia gravis ... S. 264-272 (siehe 18)

33. MILLER R.D., MULDNER D.W., FOWLER W.S., OLSEN A.M.:
Exertional dyspnea: primary complaint in unusual cases
of progressive muscular atrophy and amyotrophic lateral
sclerosis.
Ann. Int. Med. 46, 119-124 (1957)

34. MORRIS J.F., KOSKI A., JOHNSON L.C.:
Spirometric standards for healthy nonsmoking adults.
American Rev. Resp. Dis. 103, 57 (1971)

35. OSSERMAN K.E., KAPLAN L.I.:
Rapid diagnostic test for myasthenia gravis.
J. Amer. med. Ass. 150, 265-268 (1952)

36. OSSERMAN K.E., KAPLAN L.I.:
Studies in myasthenia gravis:
Use of edrophonium chlorid in differentiating myasthenic from cholinergic weakness.
Arch. of Neur. and Psychiat. 70, 385-392 (1953)

37. OSSERMAN K.E., TENG P.:
Studies in Myasthenia gravis - a rapid diagnostic test.
J. Amer. med. Ass. 160, 153-155 (1956)

38. OSSERMAN K.E.:
Myasthenia gravis.
New York: Grune & Stratton (1958)

39. OTTOLENGHI R.:
Clinical applications of curariform muscle relaxant drugs.
in: Curare and Curare like agents von Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini-Bettôlo G. (Hrsg.) S. 442- (1959)

40. ÖZDEMIR C., YOUNG R.R.:
The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 274, 203-222 (1976)

41. PATRICK J., LINDSTROM J.:
Autoimmune response to acetylcholine receptor.
Science 180, 871-872 (1973)

42. PELIKAN E.W., TETHER J.E., UNNA K.R.:
Sensitivity of myasthenia gravis to tubocurarine and decamethonium.
Neurology 3, 284-296 (1953)

43. PERLO V.P., POSKANZER P.C., SCHWAB R.S., VIETS H.R., OSSERMAN K.E., GENKINS G.:
Myasthenia gravis: Evaluation of treatment in 1355 patients.
Neurology (Minneap.) 16, 431-439 (1966)

44. PRIMER G., LUTGEN W.:
Ventilationsstörungen
in: Zeitschrift für moderne Therapie und Fortbildung
Jahrgang 5, Nr. 1, Jan. 1977

45. RICKER K., HERTEL G.:
Klinische Wertigkeit diagnostischer Methoden.
in: Myasthenia gravis ... S. 56-64 (siehe 18)

46. ROSENBAUM R.B., BENDER A.N., ENGEL W.K.:
Prolonged response to edrophonium in myasthenias gravis.
Trans. Am. Neurol. Ass. 100, 233-235 (1975)

47. ROWLAND L.P., ARANOW H., HOEFER P.:
Observations on the curare test in the differential diagnosis of myasthenia gravis.
in: Myasthenia gravis. The second Int. Symposium Proceedings, Springfield (1961)

48. SIMPSON J.:
Myasthenia gravis: a new hypothesis
Scott. Med. J. 5, 419-436 (1960)

49. SMIDT U., NERGER K.:
Sollwerte - Normalwerte - Referenzwerte
in: Atemwegs- und Lungenkrankheiten Nr. 4, 174-191 (1976)

50. Sonderdruck MT 33 der Firma DRÄGER:
Auszug aus "Chronic obstructive Pulmonary Desease", ein Handbuch für Ärzte der amerikanischen Lungengesellschaft.

51. STONE D.J., KELTZ H.:
The effect of respiratory muscle dysfunction on pulmonary function.
Am. Rev. Respir. Dis. 88, 621 (1963)

52. WESTERBERG M.R., MAGEE K.R., SHIDEMAN F.E.:
Effect of tensilon in myasthenia gravis.
Neurology 3, 302-305 (1953)

Herrn Professor Dr. H.G. Mertens möchte ich dafür danken, daß ich die vorliegende Untersuchung an seiner Klinik durchführen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Reuther für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine Hilfsbereitschaft und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung.

LEBENSLAUF

Am 1. September 1952 wurde ich, Rose Bürckner, als drittes von vier Kindern meiner Eltern Else Bürckner, geb. Hähnel, und Dr.med. Helmut Bürckner in Steibis im Allgäu geboren.

1955 zog unsere Familie nach Kaufbeuren, seit 1956 wohnen wir im Vorort Kaufbeuren-Neugablonz.

Dort besuchte ich fünf Jahre lang die Volksschule (Adalbert-Stifter-Schule und Gustav-Leutelt-Schule). Anschließend wechselte ich auf das neusprachliche Gymnasium St.-Marien-Schule Kaufbeuren, wo ich im Juni 1972 das Abitur ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1973 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Im August 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1976 den 1. Teil und im März 1979 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung. Während des Praktischen Jahres war ich an der Neurologischen, Chirurgischen und Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig. Mein Studium schloß ich im Mai 1980 erfolgreich mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Ab Oktober 1980 werde ich als Assistenzärztin an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Öhringen arbeiten.

Rose Bürckner

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80